Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der
Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

ZUR KENNTNIS DER AKRODERMATITIS CHRONICA ATROPHICANS

(Unter besonderer Berücksichtigung der Veränderungen an den hautnahen Lymphknoten, des Knochenmarkes, der Serumeiweißverhältnisse sowie der Ätiologie und der Pathogenese)

Habilitationsschrift

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der Venia legendi

für das Fach

Dermatologie und Venerologie

vorgelegt von

Dr. med. Walter Hauser

Würzburg 1954

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Archiv für Dermatologie und Syphilis, Bd. 199, S. 350—393 (1955).

Aus der Universitäts-Hautklinik Würzburg (Vorstand: Prof. Dr. H. Schuermann).

Zur Kenntnis der Akrodermatitis chronica atrophicans.

(Unter besonderer Berücksichtigung der Veränderungen an den hautnahen Lymphknoten, des Knochenmarkes, der Serumeiweißverhältnisse sowie der Ätiologie und der Pathogenese*.)

Von

Walter Hauser.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Dezember 1954.)

23. März, 1955

Das Krankheitsbild der Akrodermatitis chronica atrophicans (A.chr.a.) wurde bis in jüngste Zeit im wesentlichen unter dem Gesichtswinkel der Hautveränderungen betrachtet. Zur Ätiologie herrschte die vage Auffassung vor, daß nervale bzw. trophische, innersekretorische Momente und Kälteschäden von hauptsächlicher Bedeutung seien. Erst die überzeugenden Erfolge der antibiotischen Behandlung regten eine erneute Diskussion dieser Auffassungen an. Dies etwa war der Stand der Dinge bei Beginn unserer eigenen Untersuchungen an insgesamt 234 Kranken. Die Frage nach der Ursache der Blutsenkungserhöhung war für uns u. a. mit die Veranlassung, die Verhältnisse der Serumeiweißfraktionen sowie die des Knochenmarkes zu studieren und weiterhin die bisher auffälligerweise völlig unbeachteten regionalen Lymphknotenschwellungen in die Betrachtung miteinzubeziehen. Hierüber wird später noch genauer zu berichten sein. Zuvor sei aber Stellung genommen zu den fraglichen *Veränderungen an den Knochen* im Sinne einer Osteoporose *und an den Gelenken* vorwiegend in Art einer Arthrosis deformans. Diese Befunde sind hin und wieder dem Krankheitsbild der A.chr.a. bei den davon befallenen Kranken zugeordnet worden (Jessner u. Löwenstamm, Hövelborn, Sweitzer u. a.), was von namhafter anderer Seite (Oppenheim) nicht bestätigt werden konnte. Im eigenen bisher diesbezüglichen röntgenologisch sorgfältig durchuntersuchten Krankengut konnten weder atrophische Veränderungen an den Knochen im Bereich der befallenen Extremitäten noch Gelenkveränderungen im Sinne einer Arthrosis deformans festgestellt werden, die sich mit annähernder Wahrscheinlichkeit mit dem Krankheitsgeschehen der A.chr.a. in Beziehung bringen ließen.

---

* Auszug aus der Habilitationsschrift Würzburg 1954. Bei den mit * bezeichneten Stellen wurde auf die Wiedergabe entsprechender Tabellen oder Untersuchungsprotokolle aus Platzmangel verzichtet. Sie stehen auf Anforderung zur Verfügung.

Insbesondere wurde von uns auf eventuelle Knochenatrophien auch bei den unilateralen Fällen geachtet (25% des eigenen Krankengutes waren nur an einer Extremität lokalisiert!), die einen besonders guten Vergleich des Skeletes auf der kranken Seite mit der nichtbefallenen Extremität ermöglichen. Diese Untersuchungen an bisher 20 Kranken verliefen stets negativ. Andererseits sahen wir unter 101 stationär behandelten Kranken 3 mit einer Arthrosis deformans kombiniert, jedoch handelte es sich dabei um ältere Pat. (2 Männer mit 59 bzw. 67 Jahren, 1 Frau mit 52 Jahren), ferner einen 40jährigen Mann, bei dem internistischerseits ein primär chronischer Gelenkrheumatismus festgestellt worden war. Das Auftreten arthrotischer Veränderungen bei älteren Kranken, ebenso eine gelegentliche Kombination mit einem anderweitigen Gelenkleiden, erlaubt aber nicht ohne weiteres Beziehungen derselben zur A.chr.a. abzuleiten. Das gleiche gilt auch für osteoporotische Prozesse in höherem Alter. Es sei hier noch vermerkt, daß bei 2 unserer Kranken mit A.chr.a. und Arthrosis deformans die diesbezüglichen Gelenksveränderungen nicht an den von einem athrophischen Hautprozeß betroffenen Extremitäten lokalisiert waren.

Im Gegensatz zu den Befunden am Skelet- und Gelenkapparat, deren pathogenetische Zuordnung zur A.chr.a. nicht ohne weiteres gerechtfertigt erscheint, haben wir hingegen entzündliche Veränderungen an Lymphknoten im Abflußgebiet entsprechender Hautherde häufig feststellen können. Diese zum Teil schon klinisch ganz auffälligen Lymphknotenveränderungen sind bisher von anderen Autoren nicht beachtet worden und dürften eine entscheidende Erweiterung des Krankheitsbildes darstellen.

Zur Lymphknotenbeteiligung bei der Akrodermatitis chronica atrophicans.

Während bislang Veränderungen an hautnahen Lymphknoten von anderer Seite bei der A.chr.a. nicht bekannt geworden sind, konnten wir bisher bei 36 Kranken (21 Frauen und 15 Männern) solche beobachten, die entsprechenden Hautveränderungen regional zugeordnet waren*. Es sei vermerkt, daß in unserem Krankengut vor Jahren nur vereinzelte massive diesbezügliche Befunde registriert wurden, während neuerdings, seitdem auf Lymphknotenschwellungen besonders geachtet wurde, die Häufigkeit solcher Beobachtungen zunahm.

Die befallenen Lymphonodi waren nicht druckschmerzhaft, kirsch- bis walnuß-, gelegentlich pflaumengroß, weich bis mäßig derb und gegenüber der Haut sowie der Unterlage und gegeneinander gut verschieblich. Je nach Lokalisation der Hauterscheinungen waren die axillaren, cubitalen, inguinalen oder femoralen Lymphknoten betroffen. Bei mehreren Kranken mit A.chr.a. nur im Bereich des li. Armes fanden sich ausschließlich Schwellungen der li. cubitalen oder axillaren Lymphknoten. Dies erscheint insofern bedeutungsvoll, als bei Rechtshändern die re. Hand wohl häufiger Traumen erleidet und daher auf der re. Seite eher unspezifische Lymphadenitiden auftreten dürften. Grundsätzlich war im Abflußgebiet von ausgedehnteren Hautveränderungen auch eine stärkere Mitbeteiligung der entsprechenden Lymphknoten festzustellen.

Es steht nun zur Frage, ob die den Hauterscheinungen zugeordneten Lymphknotenveränderungen nicht durch unspezifische Infekte auf Grund kleinerer oder auch größerer Traumen in dem möglicherweise

anfälligeren atrophischen Gebiet von Hautveränderungen der A.chr.a. bedingt sein könnten oder ob es sich dabei um einen spezifischen Prozeß der A.chr.a. handelt. Diese Frage ist im einzelnen Falle klinisch schwer zu entscheiden. Immerhin sahen wir aber auch Lymphknotenbeteiligung bei vorwiegend entzündlich-infiltrativem Stadium und bei Fehlen sichtbarer Traumen. Es dürfte in hohem Grade wahrscheinlich sein, daß es sich bei den entsprechenden Lymphadenitiden um ein der A.chr.a. zugeordnetes Krankheitsgeschehen handelt. Dies um so mehr, als Ehrmann u. Falkenstein (1925) auf die Ausbreitung des Krankheitsprozesses längs der Lymphgefäße der Haut hingewiesen und den entsprechenden Nachweis durch histologische Studien erbracht haben. Es ist naheliegend, daß die Abflußgebiete dieser Lymphbahnen gegebenenfalls mitaffiziert werden können. Im Hinblick auf die verhältnismäßig große Anzahl unserer Beobachtungen, die sich durch den regionalen Charakter der Lymphadenitiden auszeichnen, ist deren Beziehung zu den entsprechenden Hauterscheinungen recht wahrscheinlich.

Es liegt nun sehr nahe, nicht nur nach regionalen Lymphknotenbeteiligungen zu fahnden, sondern auch nach Erscheinungen am übrigen lymphatischen Apparat. Im Gegensatz zu den Vergrößerungen der hautnahen Lymphknoten konnten wir entsprechende Veränderungen an den *Hiluslymphknoten* nicht feststellen. Diesbezügliche röntgenologische Untersuchungen an 34 Kranken mit A.chr.a. ergaben keine pathologischen Befunde.

Klinische Veränderungen an *Leber* und *Milz* fanden sich bei unseren Kranken nur vereinzelt. So sahen wir unter 101 stationär behandelten Kranken mit A.chr.a. bei 6 eine Vergrößerung der Leber, deren Rand 2—3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar war. Bei einem Kranken fand sich ein kleiner Milztumor (in der Anamnese war jedoch eine fragliche Malaria vor Jahren angegeben worden), bei 2 war der Milzrand eben palpabel. Inwieweit diese Befunde in Beziehung zur A.chr.a. stehen, kann nicht entschieden werden. Die geringe Zahl dieser Beobachtungen bei außerdem noch durchwegs älteren Kranken läßt eine positive diesbezügliche Deutung nicht zu.

Auf Grund unserer Erfahrung bestehen demnach an Leber und Milz oder an den Hiluslymphknoten offenbar keine auffälligen klinischen Veränderungen, die zur A.chr.a. in Beziehung gebracht werden könnten. Wohl aber gilt dies für die regionalen Lymphadenitiden, die bisher keine Beachtung gefunden haben und nicht in die Betrachtung des Krankheitsbildes miteinbezogen wurden, merkwürdigerweise auch nicht von Ehrmann u. Falkenstein, die das *lymphangitische* Fortschreiten des Krankheitsprozesses als einen bis dahin wenig oder nicht beachteten Gesichtspunkt herausstellten (1925). So liegen auch bislang keine histologischen Untersuchungen über diesbezügliche Lymphknotenveränderungen vor.

Histologie der bei Akrodermatitis chronica atrophicans anzutreffenden regionalen Lymphadenitiden.

Unsererseits wurden bisher histologische Untersuchungen solcher Lymphknoten bei 15 Kranken mit A.chr.a.* vorgenommen. Bei 6 von diesen fand sich neben einem mehr oder weniger starken sogenannten *Sinuskatarrh* eine ausgedehnte, exquisit *plasmacelluläre* Reticulumzellvermehrung, die sowohl die Randgebiete wie auch das Zentrum der

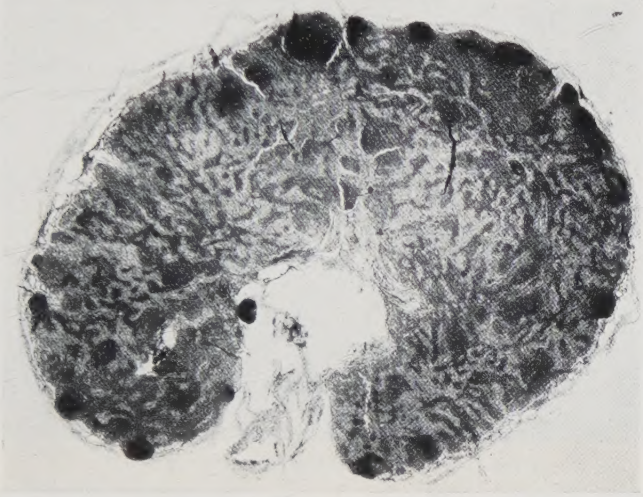

Abb. 1. Übersichtsaufnahme eines etwa kirschgroßen Lymphknotens aus der li. Axilla eines 48jährigen Mannes mit seit 8 Jahren bestehender A.chr.a.

Lymphknoten betrafen (Abb. 1, 2, 3). Die histiocytär-plasmacellulären Proliferationen werden vor allem im Hilus, in den Trabekeln und auch in der Kapsel angetroffen. Weiterhin können die Sinusgebiete plasmacellulär proliferiert sein (Abb. 4 und 5). Russelsche Körperchen werden angetroffen (Abb. 6). Das lymphatische Gewebe kann weitgehend von dem reticulären durchwuchert sein. Eine leukocytäre Entzündung fehlt. Das wesentliche bei diesen 6 Lymphknoten dürfte die ausgeprägte plasmacelluläre Proliferation sein im Rahmen einer mitunter großflächigen Reticulumzellvermehrung, die zu einer weitgehenden Verdrängung des lymphatischen Gewebes führen kann.

Bei den übrigen Lymphknoten bestand im wesentlichen ein sogenannter Sinuskatarrh. Eine Plasmazellvermehrung fehlte. Zum Teil handelte es sich um hyperplastische Lymphknoten (Abb. 7). Die Veränderungen sind durchaus unspezifisch. Bemerkenswert dürfte sein das Vorliegen eines sogenannten Sinuskatarrhs beispielsweise in einem linksseitigen axillaren Lymphknoten bei alleinigem erst kurzfristigem (1—1½ jährigem)

Befallensein der linken oberen Extremität und bei klinischem Fehlen von Lymphknotenveränderungen auf der entsprechenden anderen Seite.

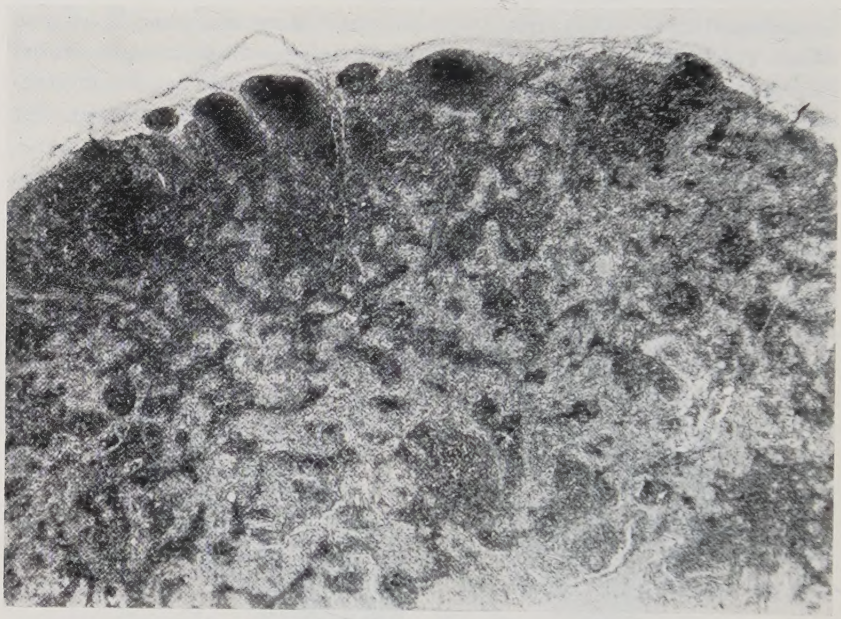

Abb. 2. Teilaufnahme des Lymphknotens von Abb. 1.

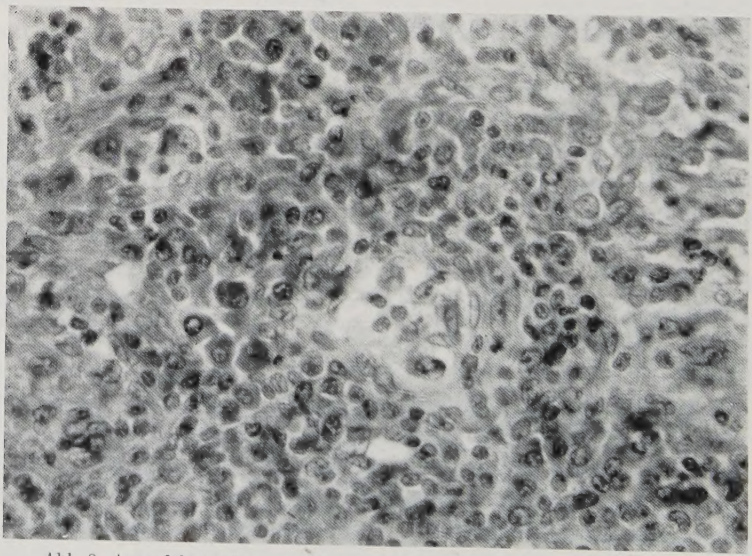

Abb. 3. Ausgedehnte plasmacelluläre Proliferation (Lymphknoten von Abb. 1).

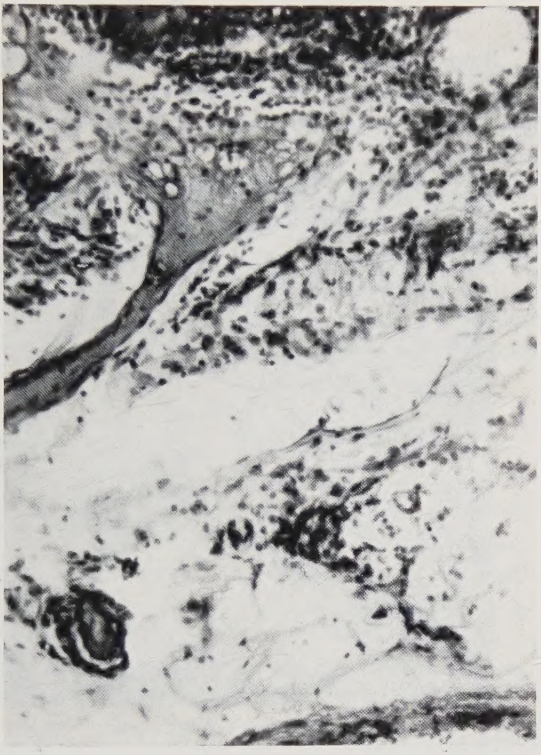

Abb. 4. Randsinus eines walnußgroßen Lymphknotens (aus der Fossa ovalis li.) mit starker, plasmacellulärer Proliferation. Es handelte sich um einen 51jährigen Mann mit seit 10 Jahren bestehender A.chr.a. an den Extremitäten.

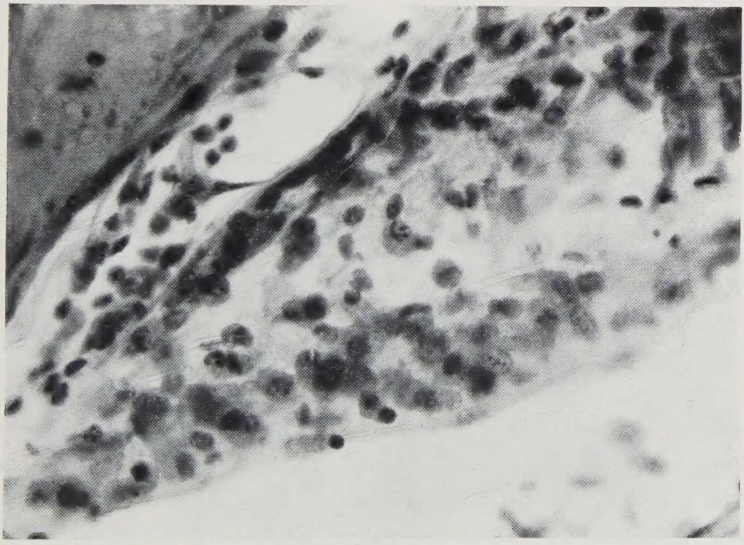

Abb. 5. Vergrößerter Ausschnitt aus dem Bezirk etwas oberhalb der Mitte der Abb. 4. Dichte plasmacelluläre Proliferation. Die Zellen sind zum Teil in dichten Haufen gelagert, so daß sie teilweise unscharf erscheinen, teilweise aber als Plasmazellen deutlich zu erkennen sind.

Sind nun diese Lymphknotenveränderungen „spezifisch", d. h. liegt ihnen das gleiche pathogenetische Prinzip wie den Hautveränderungen zugrunde? Es liegt bei einem Teil der untersuchten Lymphknoten eine

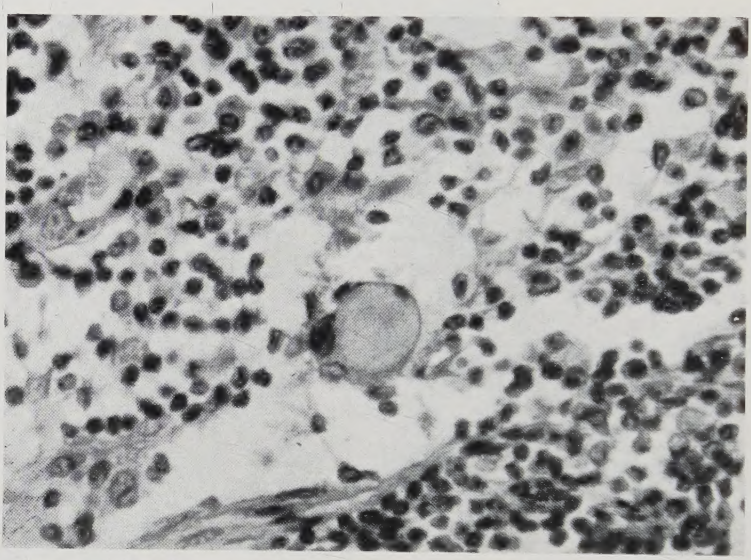

Abb. 6. Plasmacelluläre Reticulumzelldifferenzierung mit Russelschen Körperchen in einem Lymphknoten aus der li. Axilla einer 55jährigen Frau mit alleinigem, seit Jahrzehnten bestehenden Befall des li. Armes.

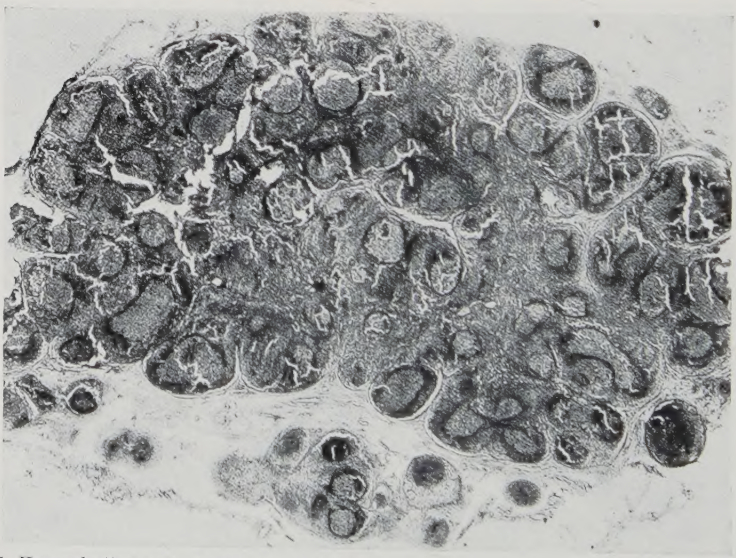

Abb. 7. Hyperplastischer Lymphknoten mit entzündlichem sogenannten Sinuskatarrh (17jähriger Mann mit seit 1 Jahr bestehender A.chr.a. des li. Armes).

plasmacelluläre Entzündung vor, wie sie auch den entzündlichen Hautveränderungen der A.chr.a. eigen ist. Aus dieser gleichartigen Entzündungsform in Haut und Lymphknoten kann aber nur bedingt auf eine gemeinsame Pathogenese geschlossen werden, da plasmacelluläre Entzündungen auch bei anderweitigen Prozessen in Lymphknoten angetroffen werden können. Was die Befunde eines sogenannten Sinuskatarrhs in den Lymphknoten bei A.chr.a. anlangt, so wäre es aber auch durchaus denkbar, daß diese dem Krankheitsprozeß der A.chr.a. zugehörig sind, vor allem wohl dann, wenn es sich um einen beginnenden Prozeß handelt (entsprechend 2 eigenen Beobachtungen), da die fragliche Noxe mit dem Lymphstrom zunächst in den Sinus gelangt.

Im Zusammenhang mit dem klinischen Bilde dürften zumindestens die durch eine plasmacelluläre Entzündung ausgezeichneten Lymphadenitiden mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Krankheitsgeschehen der A.chr.a. zuzuordnen sein. Für die durch sogenannten Sinuskatarrh charakterisierten Lymphknoten kann ähnliches — vielleicht für einen beginnenden oder blanden Krankheitsablauf — vermutet werden. Immerhin ist das Fehlen einer leukocytären Reaktion oder einer Abscedierung bemerkenswert. Dies spricht nicht gerade für eine durch banale Eitererreger, durch Staphylokokken oder Streptokokken bedingte Entzündung. Damit verliert aber der Einwand an Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei diesen Lymphknotenentzündungen um Folgezustände von Läsionen und Infektionen im Bereich der eventuell leichter verletzbaren atrophischen Hauterscheinungen bei der A.chr.a. handeln könnte.

Zum Abschluß der histologischen Betrachtungen sei betont, daß sowohl die Veränderungen an der Haut wie auch an den Lymphknoten weitgehend durch eine plasmacelluläre Entzündung charakterisiert sind. Dabei findet sich diese gerade auch in den bereits seit Jahren bestehenden Hauterscheinungen, bei denen gegebenenfalls ausgeprägte schlaffe oder straffe Atrophie vorhanden ist, während sie bei den beginnenden Formen nicht oder vielfach noch nicht so auffällig das feingewebliche Bild beherrscht. Diese Vermehrung an Plasmazellen ist aber nicht nur den Haut- und Lymphknotenveränderungen in hohem Maße eigen, sondern, wie in eigenen Untersuchungen gezeigt werden konnte, nicht allzu selten auch der Reaktion im Knochenmark bei A.chr.a.

Knochenmarkveränderungen bei Akrodermatitis chronica atrophicans.

Die diesbezüglichen Veränderungen im Knochenmark sind charakterisiert durch eine mehr oder weniger starke Vermehrung der plasmacellulären und gelegentlich auch der lymphoiden Reticulumzellen, durch Eosinophilie und seltener durch Anwesenheit einer mäßigen Anzahl von Gewebsmastzellen. Im einzelnen fanden sich bei den eigenen Unter-

suchungen des Knochenmarkes von 52 Kranken bei 31 eine auffällige plasmacelluläre (Abb. 8), mitunter auch lymphoidzellige (Abb. 9) Reticulumzellproliferation und neben diesen Befunden oder auch ohne

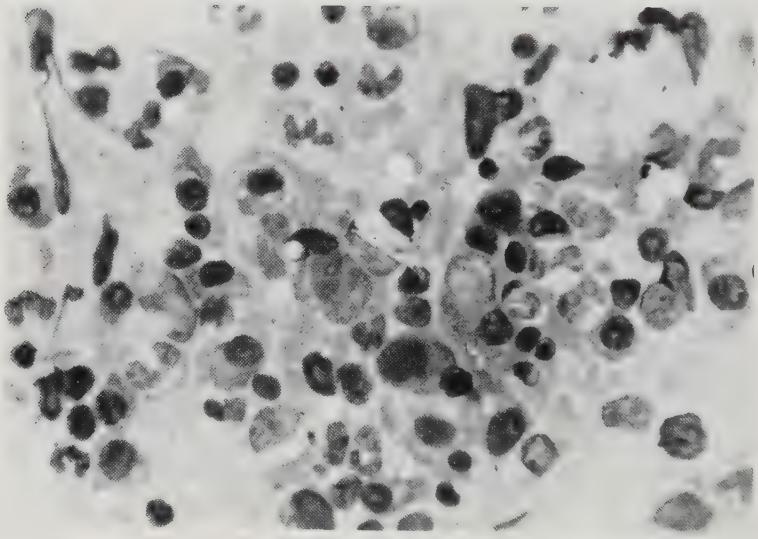

Abb. 8. Plasmazellvermehrung im Knochenmark bei Akrodermatitis chronica atrophicans.

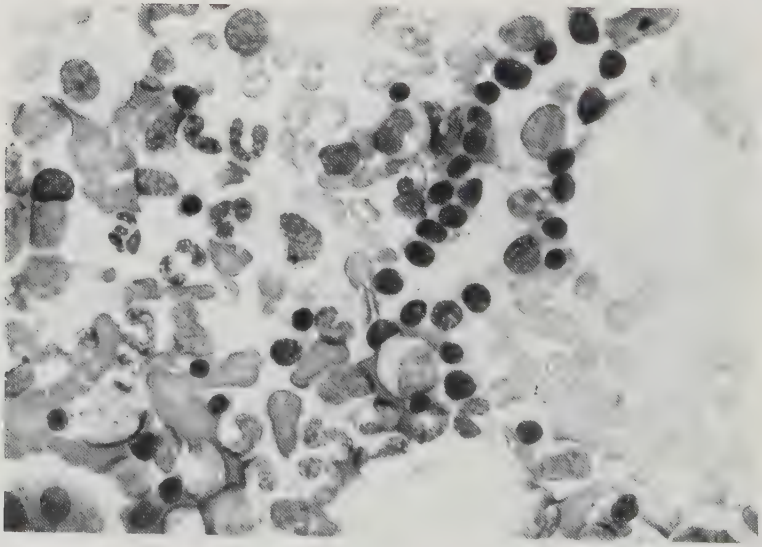

Abb. 9. Vermehrung der lymphoidzelligen Elemente im Knochenmark bei Akrodermatitis chronica atrophicans.

dieselben bei 26 eine ausgesprochene Eosinophilie des Markes (Abb. 10) und bei 11 zahlreiche Gewebsmastzellen.

Das Wesentlichste an Knochenmarkveränderungen bei der A.chr.a. dürfte aber im Zusammenhang mit den Befunden an vermehrten Plasmazellen in Haut und gegebenenfalls auch in hautnahen Lymphknoten die mehr oder weniger ausgeprägte Proliferation der plasmacellulären Reticulumzellen, teils in Form einer diffusen Durchsetzung des Markes oder teils in einer mehr stellenweise gehäuften Form, zu werten sein.

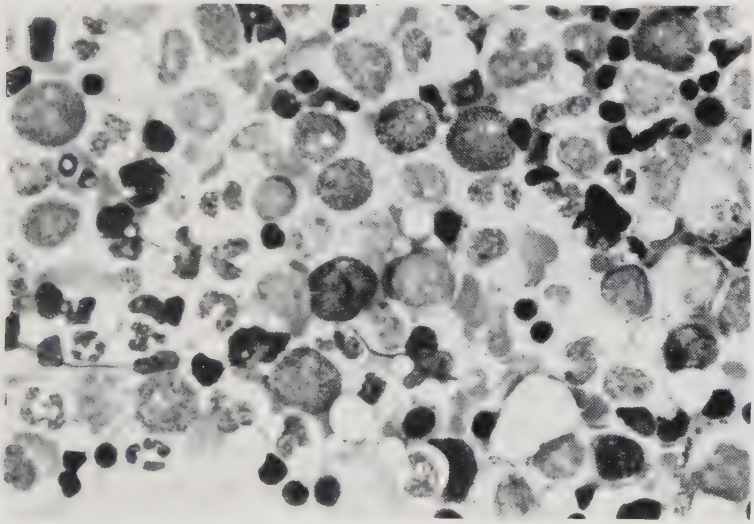

Abb. 10. Eosinophilie des Knochenmarkes bei Akrodermatitis chronica atrophicans.

Plasmazellvermehrungen im Sinne einer reaktiven Hyperplasie bzw. im Sinne einer sogenannten Begleitreticulose wurden bei den verschiedensten akuten und vor allem chronischen Infektionskrankheiten nachgewiesen. So in exzessiver Weise beim Lymphogranuloma inguinale, bei dem plasmocytomähnliche Bilder beobachtet werden können (Gsell). Weiterhin finden sich mehr oder minder starke plasmacelluläre entzündliche Knochenmarksreaktionen bei der akuten Polyarthritis, beim Fleckfieber (Tuschinsky u. Kotlarenko), bei der croupösen Pneumonie, bei der Endokarditis lenta und dergleichen mehr, aber auch bei der Serumkrankheit (Markoff), bei Agranulocytose (Rohr, Sabrazès, v. Bonsdorff u. Nordenson u. a.), bei Lebercirrhosen und bei metastasierenden Carcinomen. Diese Beteiligung des Markes ist ausgezeichnet durch ausgereifte Plasmazellen im Gegensatz zu den beim Myelom anzutreffenden pathologischen Formen, was differentialdiagnostisch wichtig ist, zumal auch die reaktiven Plasmazellvermehrungen gegebenenfalls exzessive Ausmaße annehmen können.

Bei der A.chr.a. fanden wir große und kleine Plasmazellen vermehrt, die aber durchaus einen ausgereiften Charakter hatten. Auffällig waren dabei relativ häufig Mitosen, Vacuolisierungen (Abb. 11) und dergleichen mehr, Befunde, die durchaus bei entsprechenden anderen reaktiven

Plasmazellhyperplasien angetroffen werden. Die Bedeutung dieser strukturellen Veränderungen wie Vacuolisierungen, hyalin-tropfige Einschlüsse usw. ist bislang nicht geklärt. Es bestehen darüber verschiedenartige Auffassungen.

Brass sah die Vacuolisierung als Zeichen der Sekretion der Plasmazelle an, die hyalinen Einschlüsse werden von Apitz für noch nicht abgesondertes Eiweiß, von Vogt als Ausdruck der Zelldegeneration angesehen. Kabelitz deutet diese Veränderungen als Ausdruck des normalen Eiweißstoffwechsels der Zelle.

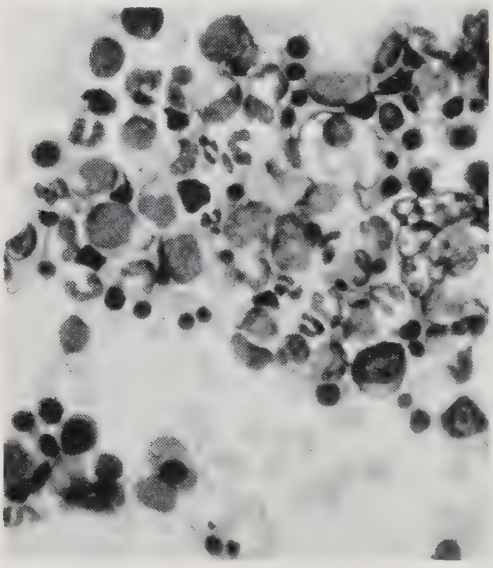

Abb. 11. Große Plasmazelle mit außergewöhnlich starker Vacuolisierung im Knochenmark bei Akrodermatitis chronica atrophicans.

Unsere *eigenen Knochenmarkuntersuchungen*, die wir bereits 1952 an Hand eines damals noch kleineren Krankengutes mitgeteilt haben, sind mittlerweile von Kuhn bestätigt worden. Er fand gleichfalls Vermehrung der Plasmazellen und Eosinophilie im Knochenmark. Auf der Tagung der medizinischen Wissenschaftlichen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie im Lande Sachsen-Anhalt vom 28. 2. 1953 berichtete Foelsche über Sternalmarkuntersuchungen bei A.chr.a., die eine Zunahme der plasmacellulären und der lymphoiden Zellelemente ergaben.

Welche Bedeutung kommt nun dieser — wohl reaktiven — Plasmazellvermehrung im Knochenmark bei der A.chr.a. zu? Eine sehr wesent-Erkenntnis, die sich aus dem Verhalten des Knochenmarkes ergibt, ist wohl die, daß es sich bei der A.chr.a. nicht um eine allein auf das Hautorgan beschränkte Krankheit handelt, sondern um eine *„Allgemeinkrankheit"*. Es muß angenommen werden, daß der Ausbreitungsweg der fraglichen Noxe von der Haut her nicht nur auf lymphogenem Weg (unter Befall der regionären Lymphknoten), sondern vermutlich auch auf hämatogenem Wege erfolgt. Zumindest ist es bemerkenswert, daß sowohl die Veränderungen an der Haut wie in den Lymphknoten und schließlich die Knochenmarksreaktionen durch eine Vermehrung von Plasmazellen ausgezeichnet sein können.

Nun werden bekanntlich Proliferationen der Plasmazellen häufig von einer Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper im Plasma begleitet, was klinisch seinen Ausdruck in einer beschleunigten Blutsenkung und in einer Änderung bestimmter Serumeiweißreaktionen (Eiweißlabilitätsproben) finden kann. Dieser Umstand spricht für die Beziehungen der Plasmazellen zur Bildung oder Umformung der Eiweißkörper, eine Frage, die im einzelnen noch nicht eindeutig geklärt ist.

Von der Kenntnis der Beziehung der Plasmazelle zu den Serumeiweißkörper und damit zur Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen ausgehend, muß die Frage überprüft werden, ob nicht die ausgedehnten Plasmazellvermehrungen bei der A.chr.a. in den Haut- und regionären Lymphknotenveränderungen und nicht zuletzt im Knochenmark für die bekanntlich bei der A.chr.a. sehr häufig beträchtlich erhöhte Blutsenkung verantwortlich sind.

Blutkörperchen-Senkungsbeschleunigung bei der Akrodermatitis chronica atrophicans.

Auf eine Beschleunigung der Blutsenkungsreaktion (BSR) bei der A.chr.a. wurde bereits 1928 von Strandberg hingewiesen, aber erst in den letzten Jahren wurde dieser im Zusammenhang mit therapeutischen Untersuchungen bei der A.chr.a. eine vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt (Thyresson, 1949).

Im eigenen Krankengut zeigten unter 119 Kranken nur 19 (= 13,4%) eine BSR unter 10 mm n.W. in der 1. Std, während die übrigen 100 Kranken (= 86,6%) eine mäßige oder stärkere Beschleunigung der BSR aufwiesen: bei 68,1% betrug die BSR 10—50 mm, bei 18,5% 50 mm bis über 90 mm in der 1. Std. Es sei vermerkt, daß die Kranken grundsätzlich zum Ausschluß einer anderweitigen Ursache der Senkungserhöhung internistischer- und gegebenenfalls gynäkologischerseits untersucht wurden.

Wie bereits angedeutet, ist die beschleunigte BSR bekanntlich abhängig von der Verschiebung der Eiweißkörper des Blutplasmas nach der grobdispersen Phase hin (Fibrinogen und Globuline). Auf Einzelheiten dieser Zusammenhänge muß aus Platzmangel auf die einschlägige Literatur verwiesen werden (Wuhrmann u. Wunderly). Unter dem hier angeschnittenen Gesichtspunkte muß nun aber die Frage ventiliert werden, inwieweit gerade bei der A.chr.a. die plasmacelluläre Entzündung in den Hautherden und den mitbeteiligten Lymphknoten, weiterhin die plasmacelluläre Reaktion im Knochenmark für die entsprechenden Eiweißveränderungen im Serum und in Abhängigkeit davon für die vielfach erhöhte BSR verantwortlich sind.

Wie wir feststellen konnten, bestehen bei der A.chr.a. im Serum bei normalen oder an der oberen Grenze des Normalen befindlichen Gesamt-

eiweißwerten Verschiebungen im Bereich der Globuline, und zwar eine Vermehrung vorwiegend der γ-Globuline, aber auch der α-Fraktion, gelegentlich auch der β-Globuline bei relativer Verminderung der Albumine. Die Eiweißlabilitätsproben können dabei im einzelnen pathologische Werte aufweisen.

Im einzelnen zeigten vergleichende Untersuchungen an 44 Kranken* hinsichtlich der Krankheitsdauer, der BSR, der elektrophoretisch festgestellten Serumeiweißwerte, der Eiweißlabilitätsproben (Weltmannsches Koagulationsband, Mancke-Sommer, Formol-Gel- und Cadmiumsulfat-Reaktion) folgende Ergebnisse:

Beziehung zwischen der Blutsenkungsreaktion und der Bestandsdauer der Krankheit.

Eine Krankheitsdauer bis zu 2 Jahren fand sich bei nichterhöhter BSR in 50% (bei 8 Kranken von 16, wobei die Bestandsdauer der A.chr.a. bei 2 nicht bekannt war), bei Kranken mit mäßiger Blutsenkungsbeschleunigung in 18,2% und bei jenen mit stark erhöhter BSR nur in 11,7%.

Bei beschleunigter BSR überwogen die jahre- und jahrzehntealten Fälle.

Elektrophoresewerte, Eiweißlabilitätsproben und Blutsenkungsbeschleunigung.

Betrachtet man im Zusammenhang die Elektrophoresewerte und die Ergebnisse der Eiweißlabilitätsproben an Hand einer nach Zunahme der Senkungsbeschleunigung geordneten Tabelle*, so fällt auf, daß mit dem Anstieg der BSR die γ-Globulinfraktion, weiterhin auch die α-, insbesondere die α_2-Fraktion, eine Vermehrung erfährt. Eine Parallele zwischen der Verbreiterung des Weltmannschen Koagulationsbandes (WeB) und der γ-Globulinzunahme, weniger eine solche zwischen Verkürzung des WeB und einer gleichzeitig erhöhten α-Globulinfraktion ist vorhanden. Grundsätzlich finden sich aber ausgeprägtere pathologische Veränderungen der Serumeiweißwerte und der Eiweißlabilitätstests (insbesondere die Reaktion nach Mancke-Sommer) nur bei höheren Blutsenkungswerten. Diese wiederum sind vorzugsweise erst bei jahre- oder jahrzehntelanger Krankheitsdauer anzutreffen. Dabei hat sich aber der Krankheitsprozeß ausgedehnt. Vielfach sind dann sämtliche Extremitäten befallen, wobei auch nach Jahrzehnten sich neben atrophischen Veränderungen vielfach noch solche entzündlicher Art finden. Das Krankheitsgeschehen hat aber auch den Rahmen einer eigentlichen „Hautkrankheit" gesprengt: Lymphknotenbeteiligung und reaktive Veränderungen des Knochenmarkes sind im weiteren Verlauf des Krankheitsgeschehens aufgetreten, Veränderungen, die den Charakter der

A.chr.a. zu einer Allgemeinkrankheit erweitert haben. Die Veränderungen in den Serumeiweißrelationen sind dabei mit Ausdruck dieser Allgemeinkrankheit.

Was ist nun die Ursache dieser Veränderungen im Bereich der Serumeiweißfraktionen und der von diesen abhängigen Senkungsbeschleunigung? Es ist naheliegend, im Hinblick auf den plasmacellulären Charakter der „Infiltrate" der Haut, wie weiterhin solcher in einer Anzahl der häufig mitbeteiligten regionären Lymphknoten, und schließlich im Hinblick auf die plasmacelluläre Reaktion im Knochenmark, an eine Bedeutung dieser Plasmazellvermehrungen für die vorliegenden Eiweißverschiebungen zugunsten der Globuline — insbesondere der γ-, weniger der α-Fraktionen — zu denken. Für diese Annahme würde sprechen, wenn bei Kranken mit hoher BSR in den Haut-, eventuell Lymphknotenherden und schließlich auch im Knochenmark sich Plasmazellvermehrungen fänden und wenn umgekehrt bei Fehlen dieser Zellproliferationen die BSR normal sein würde. Einschränkend muß gesagt werden, daß auch plasmacelluläre Reaktionen im Knochenmark vorkommen (z. B. bei Rubeolen und bei Hepatitiden), bei denen keine eiweißchemischen Störungen nachweisbar sind. Möglicherweise sind nicht alle Plasmazellen, vielleicht nur unreife oder abwegige Formen zu eiweißchemischen Leistungen befähigt (Wuhrmann), eine Frage, die bislang nicht entschieden ist.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Krankheitsdauer, die Ausdehnung der Hautveränderungen, deren verschiedene Stadien, über eventuelle Mitbeteiligung von Lymphknoten, über die entsprechenden histologischen Befunde (hinsichtlich der gegebenenfalls vorhandenen Plasmazellvermehrung) und über die bei diesen Kranken festgestellten Knochenmarksbefunde (Plasmazellvermehrung, Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen, Eosinophilie und Gewebsmastzellbefunde). Die Tabelle ist geordnet wiederum nach der Zunahme der Beschleunigung einzelner Blutsenkungsgeschwindigkeiten. Während bei sämtlichen in der Tabelle aufgeführten 52 Kranken eine Knochenmarksuntersuchung (vor oder zu Beginn der Behandlung mit Penicillin oder einem anderen Antibioticum) durchgeführt wurde, war eine histologische Untersuchung der Haut- bzw. der Lymphknotenherde nicht immer möglich.

Dieser Überblick zeigt, daß mit Anstieg der BSR der Plasmazellengehalt der „Infiltrate" in der Haut (gegebenenfalls auch der Lymphknoten) und des Knochenmarkes offensichtlich zunimmt. Bei Kranken mit normaler BSR fand sich in den Hautexzisaten entweder keine oder nur eine mäßige Plasmazellvermehrung (nur bei 2 war eine solche deutlicher vorhanden). Im Knochenmark fehlte die plasmacelluläre Reaktion fast vollständig, während eine Eosinophilie häufiger anzutreffen war. Mit Zunahme der BSR nimmt im allgemeinen auch die Plasmazell-

Tabelle 1. *Überblick über Krankheitsdauer, Lokalisation und Stadium der Hauterscheinungen, BSR, Plasmazellvermehrung in Haut, Lymphknoten und im Sternalmark bei 52 Kranken mit Akrodermatitis chronica atrophicans.*

Lfd. Nr.	Name und Krankenblatt-Nr.	Krankheitsdauer Jahre	Hauterscheinungen: Lokalisation (Extremitäten, Stamm, Gesicht, Nates)	Hauterscheinungen: Stadium entzündliche, atrophische, dermatosklerotische Veränderungen usw.	BSR mm n.W.	Plasmazellvermehrung in: Haut	Plasmazellvermehrung in: Lymphknoten	Sternalmark: Plasmazellen	Sternalmark: lymphoide Zellen	Sternalmark: Eosinophile	Sternalmark: Gewebsmastzellen
1.	I.August 3816/49	6	Arme, Hände	entzündlich, atrophisch	2/4	(+)		(+)			
2.	A.Aug. 37/54	1	li. Arm li. Hand	entzündlich, atrophisch	3/5	(+)	∅		o. B.		
3.	S. Rosa 886/52	2	Arme	entzündlich, (atrophisch)	3/9	(+)			o. B.		
4.	H. Rosa 2655/52	?	li. Unterarm, li. Ellenbog.	entzündlich, (atrophisch)	6/13	∅				+	
5.	G. Anna 1243/53	2	Beine, Hände	entzündlich, (atrophisch)	7/20				o. B.		
6.	H. Kath. 82/52	1	li. Arm	entzündlich, atrophisch	7/20				o. B.		
7.	E. Jakob 1037/51	20	Untersch., Ellenbogen	entzündlich, atrophisch, dermskler.	7/15					+	
8.	V.Anton. 1547/52	10	re. Bein	entzündlich, atrophisch	7/15	+		(+)	+		
9.	B.Matth. 36/54	1	li. Arm	entzündlich, (atrophisch)	7/25	+	∅	(+)			
10.	E. Ernst 44/52	4	Extremität., Nates	entzündlich, atrophisch, fibroide Knoten	8/18	∅		+		+	
11.	S. Maria 2592/53	8	li. Arm	entzündlich, atrophisch, Ulnarstreif.	9/20	(+)		(+)			
12.	H. Inge 2479/52	1	li. Bein Nates li.	entzündlich, (atrophisch)	9/25	(+)					
13.	R. Karl 4819/51	?	Extremität., Nates	entzündlich, atrophisch	10/23		∅			+	
14.	R. Georg 4696/50	15	Extremität.	(entzündl.) atrophisch, dermatosklerotisch mit Ulcus cruris	10/30					+	
15.	P. Luise 196/54	2	li. Arm, li. Bein	entzündlich, (atrophisch)	12/30	+				+	

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Name und Kranken. blatt-Nr.	Krankheitsdauer Jahre	Hauterscheinungen: Lokalisation (Extremitäten, Stamm, Gesicht, Nates)	Hauterscheinungen: Stadium entzündliche, atrophische, dermatosklerotische Veränderungen usw.	BSR mm n.W.	Plasmazellvermehrung in: Haut	Plasmazellvermehrung in: Lymphknoten	Sternalmark: Plasmazellen	Sternalmark: lymphoide Zellen	Sternalmark: Eosinophilie	Sternalmark: Gewebsmastzellen
16.	W. Ther. 1335/52	13	re. Ellenbog. re. Knie	entzündlich, (atrophisch) fibr. Knoten	12/33	+		+		+	
17.	F. Phlipp 190/51	4	Extremität.	entzündlich, atrophisch	12/40	+		+			
18.	R. Ida 121/53	?	re. Unterarm	entzündlich, atrophisch	12/35			+			
19.	H. Hedw. 2412/53	10	Beine	entzündlich, atrophisch	14/25	+				+	
20.	K. Anna 59/53	38	Extremität.	entzündlich, atrophisch	15/33			(+)			
21.	Z. Johan. 3677/51	7	Extremität.	(entzündl.), atrophisch	15/40					+	+
22.	Sch. Em. 130/54	1/4	Oberschenk.	entzündlich	16/28	+		(+)			
23.	Sch. Ann. 347/52	10	Extremität., Nates	entzündlich, atrophisch	16/35				+	+	+
24.	W. Thekla 601/54	?	Arma, Knie	entzündlich, (atrophisch), Ulnarstreif.	17/32					+	
25.	Sch. Rosa 4945/50	30	Arme	entzündlich	17/38	(+)				+	
26.	K. Franz 1419/53	12	Beine	entzündlich, atrophisch, dermskler.	18/30	+	∅		o. B.		
27.	Sch. Mga. 204/53	3	Unterarme, Knie	entzündlich, atrophisch, Ulnarstreif.	18/38			+			
28.	St. Fried. 4992/50	10	Extremität., Stamm	entzündlich, atrophisch, dermskler.	18/55	∅			o. B.		
29.	R. Albt. 1813/53	2	Beine	entzündlich, atrophisch	20/30	∅		+			
30.	W. Joh. 820/53	37	Beine, Nates	entzündlich, atrophisch, dermskler., fibr. Knoten	20/30			+			
31.	S. Maria 432/54	6	Extremität.	entzündlich, atrophisch	22/47	(+)		+			

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Name und Krankenblatt-Nr.	Krankheitsdauer Jahre	Hauterscheinungen: Lokalisation (Extremitäten, Stamm, Gesicht, Nates)	Hauterscheinungen: Stadium entzündliche, atrophische, dermatosklerotische Veränderungen usw.	BSR mm n.W.	Plasmazellvermehrung in: Haut	Plasmazellvermehrung in: Lymphknoten	Sternalmark: Plasmazellen	Sternalmark: lymphoide Zellen	Sternalmark: Eosinophilie	Sternalmark: Gewebsmastzellen
32.	Sch.Gg. 1259/51	10	Extremität.	entzündlich, atrophisch, fibr. Knoten	23/60	+	++	+		+	
33.	V.Elis. 2631/52	?	li. Bein	entzündlich, atrophisch	24/53	+		(+)		+	
34.	K.Irmg. 143/52	20	Beine, re.Ellenbog.	entzündlich, atrophisch, dermskler.	26/74			+		+	
35.	St.Joh. 4312/51	15	Extremität., Stamm	entzündlich, atrophisch, fibr. Knoten, dermskler.	27/44		⌀			+	-
36.	M. Max 1003/53	2	Hände, Unterarme, Untersch.	entzündlich, atrophisch	27/50	⌀		o. B.			
37.	A.Mon. 767/54	10	Beine, Nates	entzündlich, atrophisch	28/56	+		+			
38.	B. Anna 277/51	10	Beine	entzündlich, atrophisch	29/60	+	+	+		(+)	
39.	R. Maria 121/53	7	Extremität., Nates	(entzündl.), atrophisch	30/48	++				+	
40.	St.Luise 307/54	1	re. Fuß, re. Untersch.	entzündlich, atrophisch	30/52	+		++			
41.	H.Martha 219/54	40	Arme, li. Hand	entzündlich, atrophisch, fibr. Knoten	31/65	+		++			
42.	H. Rosa 1191/51	9	li. Hand und Ellenbogen	entzündlich, atrophisch, dermskler.	32/65	+		+			
43.	B.Kath. 2007/53	26	Extremität., Nates	(entzündl.), atrophisch	35/60			+	+	+	+
44.	N.Veron. 3930/51	?	re. Untersch.	entzündlich, atrophisch	35/65					+	+
45.	H.Paul. 1621/53	40	li. Arm	(entzündl.), dermskler.	39/64	+	+	+		++	+
46.	W.Bab. 2339/51	20	Extremität.	entzündlich, atrophisch, dermskler.	40/60	+		+			
47.	H. Meta 1284/53	10	Extremität., Stamm	entzündlich, atrophisch, dermskler.	40/76	+		+		+	

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Name und Krankenblatt-Nr.	Krankheitsdauer Jahre	Hauterscheinungen: Lokalisation (Extremitäten, Stamm, Gesicht, Nates)	Hauterscheinungen: Stadium entzündliche, atrophische, dermatosklerotische Veränderungen usw.	BSR mm n.W.	Plasmazellvermehrung in: Haut	Plasmazellvermehrung in: Lymphknoten	Sternalmark: Plasmazellen	Sternalmark: lymphoide Zellen	Sternalmark: Eosinophilie	Sternalmark: Gewebsmastzellen
48.	Sch.Jak. 113/52	10	Beine, re. Arm	entzündlich, (atrophisch), Ulnarstreif.	72/100	++		+			+
49.	H. Maria 4810/50	25	Beine, Ellenbogen	(entzündl.), atrophisch, dermskl. m. Ulcus cruris	75/110			+		+	+
50.	W.Magd. 920/51	20	Beine, Nates	(entzündl.), atrophisch	80/128			+		+	
51.	G.Fried. 1/54	10	li. Ellenbog.	entzündlich, atrophisch, fibr. Knoten, Ulnarstreif.	82/110			++			
52.	Sch.Hed. 936/53	20	Extremität.	(entzündl.), atrophisch, dermskl. m. Ulcus cruris	100/125	++		+	+	+	

vermehrung der Haut, eventuell Lymphknoten und vor allem auch im Knochenmark zu, was bei hohen Blutsenkungsbeschleunigungen im allgemeinen besonders auffällig wird. Dabei besteht zwischen Ausdehnung der Hautveränderungen und der BSR häufig keine Parallele in dem Sinne, daß ausgedehntere Krankheitsbilder auch eine höhere BSR aufweisen würden. Bei weitaus der größten Anzahl der Untersuchten ist aber mit dem Anstieg der BSR auch eine Zunahme der plasmacellulären Proliferationen zu verzeichnen, was mit hoher Wahrscheinlichkeit für Beziehungen der Hyperglobulinämie und damit der Senkungserhöhung zu den Plasmavermehrungen sprechen dürfte.

Die Kenntnis um die Veränderungen im Bereich der Serumeiweißfraktionen im Sinne einer Hyperglobulinämie, die verantwortlich ist für die häufig anzutreffende Senkungsbeschleunigung, weiterhin die Mitbeteiligung des Knochenmarkes und vielfach auch hautnaher Lymphknoten im Abflußbereich der Hautveränderungen zeigt, daß die A.chr.a. nicht eine Krankheit des Hautorganes allein ist, sondern andere Organsysteme in Mitleidenschaft ziehen kann. Diese Feststellungen machen es nun notwendig, die bislang ungeklärte Ätiologie der A.chr.a. unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte neben anderen einer Betrachtung zu unterziehen. Nicht unwesentlich ist hierfür aber auch die Kenntnis

um die Alters- und Geschlechts- sowie eventuell Berufsverteilung der A.chr.a. und schließlich die ihrer geographischen Verbreitung.

Geschlechts- und Altersverteilung.

Wie aus sämtlichen größeren Statistiken der Literatur hervorgeht, werden Frauen wesentlich häufiger als Männer befallen. Von eigenen 234 Kranken waren 182 Frauen (=77,8%).

Eine annähernd ähnliche Geschlechtsverteilung wurde auch von Gottron für das Berliner Krankengut angegeben. Unter 431 Kranken fanden sich dabei 315 Frauen (= 73%). Eine größere Statistik von 288 Fällen (263 aus der Literatur, 25 eigene) aus den Jahren 1909—1929 von A. Jordan ergab eine Beteiligung von 174 Frauen (= 60,4%). Eine höhere Beteiligung des weiblichen Geschlechtes wurde auch von Finger-Oppenheim, Jessner-Löwenstamm, Lesczyński u. a. beobachtet. Im Gegensatz hierzu überwogen in der Veröffentlichung von Herxheimer u. Hartmann (1902) die Männer, Rusch sowie Kwiatkowski gaben eine gleichmäßige Beteiligung von Männern und Frauen an.

Was die *Altersverteilung* anlangt, so ist nach Finger-Oppenheim das 4., nach Jessner u. Löwenstamm das 5. und 6., nach Gottron (Berliner Statistik) das 5. Lebensjahrzehnt am häufigsten befallen. Im *eigenen Krankengut* war der Beginn der Krankheit im 5. Lebensjahrzehnt bei Männern und Frauen am häufigsten. Es fehlt jedoch nicht an Erkrankungen im 4., 3., 2. und sogar 1. Lebensjahrzehnt. Der jüngsten von uns beobachtete Kranke war 9 Jahre alt (Beginn der A.chr.a. mit 5 Jahren). Der Anamnese nach bestanden bei 2 Frauen die Hautveränderungen seit dem 12. Lebensjahr.

Aus der beigefügten Tabelle gewinnt man den Eindruck, daß insbesondere bei den Frauen die Erkrankungshäufigkeit mit dem Alter

Tabelle 2. *Übersicht der Altersverteilung von 30 Männern und 107 Frauen mit A.chr.a.*

Alter	Männer	Frauen
0—19	1	6
20—29	1	9
30—39	4	18
40—49	11	27
50—59	6	21
60—69	7	19
70—79		7
	30 Männer	107 Frauen

zunimmt. Es ist aber zu bedenken, daß die anamnestischen Angaben über den Krankheitsbeginn vielfach unzuverlässig sind. Dies ist u. a. schon deshalb verständlich, weil die A.chr.a. häufig ohne subjektive Beschwerden verläuft, dem Kranken nicht auffällt und übersehen oder nicht beachtet wird, insbesondere bei älteren Menschen. Jedenfalls kann die A.chr.a. im 2. und 3. Dezennium nicht allzu selten beobachtet werden, während sie im 1. Lebensjahrzehnt kaum vorkommt. Einzelmitteilungen dieser Art liegen aber vor, so jene von Gottron, betreffend einen 9jährigen Kranken und unser oben erwähnter entsprechender eigener Fall.

Familiäres Auftreten der Akrodermatitis chronica atrophicans.

Hin und wieder ist auch das Auftreten der A.chr.a. bei mehreren Mitgliedern der gleichen Familie beobachtet worden. Wir selbst sahen dies 2mal, jeweils bei Mutter und Tochter. In der Literatur liegen diesbezügliche Mitteilungen vor von Rasch, wobei Vater, Mutter, Vettern, Basen, Großvater und 1 Tante väterlicherseits sowie 3 Geschwister an A.chr.a. erkrankt waren. In dem Berliner Krankengut Gottrons wurde familiäres Auftreten 3mal festgestellt, wobei 2mal der Vater und 1mal die Mutter mitbefallen waren.

Berufsstatistik.

Ein bevorzugtes Auftreten der A.chr.a. bei einer besonderen Berufsgattung wurde von den meisten Autoren nicht festgestellt. Finger u. Oppenheim, Jessner u. a. lehnen die Frage einer Berufskrankheit für die A.chr.a. ab. Hingegen sah Ehrmann die A.chr.a. bei Landwirten und verwandten Berufen besonders häufig auftreten.

Unter den 234 eigenen Kranken fanden sich folgende Berufe vertreten:

Hausfrauen	110	
Bauern	53	(35 Frauen, 18 Männer)
Arbeiter	16	(4 Frauen, 12 Männer)
Handwerker	13	(1 Frau, 12 Männer)
Beamte, Angestellte	8	(3 Frauen, 5 Männer)
Ordensschwestern	9	
Kraftfahrer	2	
Ohne Berufsangabe		
(Rentner, ohne Beruf)	23	(20 Frauen, 3 Männer)
	234	(182 Frauen, 52 Männer).

Besonders häufig befallen sind in unserem Krankengut Hausfrauen, weiterhin Landwirte und bemerkenswert relativ häufig Ordensschwestern, die durchweg ländlicher Herkunft waren.

Wenn auch das Einzugsgebiet der Würzburger Universitäts-Hautklinik zu einem großen Teil ländliche Gegenden darstellen, so ist eine Aufschlüsselung unseres Krankengutes an A.chr.a. hinsichtlich städtischer und ländlicher Bevölkerung doch besonders bemerkenswert:

Kranke aus Würzburg	11
Kranke aus anderen Städten (vorwiegend unterfränkische Kleinstädte)	19
Landbevölkerung	204
Gesamtzahl der Kranken	234

Somit handelt es sich bei unserem Krankengut *vorwiegend* um *Landbevölkerung*. Es ist dabei noch zu bedenken, daß mutmaßlich ein Teil der städtischen Bevölkerung vom Lande zugewandert sein dürfte, was aber im einzelnen nur zum Teil überprüft und bestätigt werden konnte. Diese

Befunde sind um so auffälliger als die Landbevölkerung vielfach indolenter zu sein pflegt!

Wenn ein Überblick über die Berufsverteilung im allgemeinen keine spezielle Bevorzugung der einen oder anderen Berufsgattung ergibt, so zeigt sich bei einer Aufgliederung nach Stadt- und Landbevölkerung offenbar eine Bevorzugung der letzteren. Diese Feststellung ist vielleicht weniger bemerkenswert als das diesbezüglich gleiche Ergebnis zu dem Ehrmann in Wien kam. Es sei erwähnt, daß auch bei den 431 Berliner Kranken Gottrons 25% nicht aus Berlin selbst, sondern vorzüglich aus ländlichen Bezirken stammten.

Geographische Verbreitung der Akrodermatitis chronica atrophicans.

Sehr bemerkenswert und von Interesse für die Frage der Ätiologie ist das regionär verschiedene Auftreten der A.chr.a. Offenbar am häufigsten scheint sie in Mittel- und Osteuropa sowie in den nordischen Ländern aufzutreten, während sie nach Westen und Süden zu sehr selten wird, in den Vereinigten Staaten vorwiegend, in Südamerika wohl ausschließlich bei Einwanderern zur Beobachtung kommt. Eine gewisse Seltenheit stellt die A.chr.a. (nach der Literatur zu urteilen) auf dem Balkan, in der Türkei und schließlich im fernen Osten, z. B. Japan, dar.

Die starke Verbreitung in *Zentral- und Osteuropa* geht aus der umfangreichen Kasuistik aus Deutschland, Polen, Rußland usw. hervor. So wurden von Jessner u. Löwenstamm in *Breslau* in der Zeit von 1919—1924 66 Kranke, an der Hautklinik der Charité in Berlin von 1920—1934 unter 250000 Hautkranken 431 (= 0,14%) und neuerdings an der *Frankfurter Hautklinik* 38 Kranke (von Januar 1950 bis Juli 1952) beobachtet. Unser *Würzburger Krankengut* an A.chr.a. ist verhältnismäßig groß. So sahen wir in gut 5 Jahren unter 28067 Hautkranken 234 (= 0,83%) mit A.chr.a. Ein kleinerer Teil stammte dabei nicht aus der hiesigen Gegend. Von 100 Kranken konnte die Herkunft genau festgestellt werden. 86 davon waren aus dem mainfränkischen Gebiet, Mittel- und Oberfranken sowie Nordbaden. Von 14 Flüchtlingen stammten 1 aus Thüringen, 4 aus Schlesien, 7 aus der ČSR, 1 aus Ungarn und 1 aus Jugoslawien.

Auf die Häufigkeit der A.chr.a. in *Ostpreußen* wurde von Dörffel hingewiesen. Zahlreiche Mitteilungen über entsprechende Krankheitsfälle stammen aus dem östlichen Europa, so aus *Krakau*, *Lemberg* (Goldschlag, Kwiatkowski, Leszczyński u. a.). In *Moskau* wurden 1928 von Benjamowitsch u. Maschkilleisson 27, von A. Jordan 1930 über 25 eigene Beobachtungen mitgeteilt.

Größere Krankenzahlen liegen neuerdings aus *Schweden* vor, so von Thyresson (1949) über 57 Fälle.

Die Häufigkeit der A.chr.a. in *Österreich* geht bereits aus den älteren Arbeiten hervor, so jenen von Rusch, Oppenheim, Brünauer und zahlreichen anderen.

In *Freiburg* ist nach Fuchs (1938) die A.chr.a. seltener als in Breslau. Seltener scheint sie auch in der *Schweiz* (Zürich) zu sein (Sulzberger). Andererseits liegen neuerdings Mitteilungen von Miescher vor über Penicillinbehandlung von diesbezüglichen 17 Kranken.

Ein gehäuftes Vorkommen wurde seit langem schon für das *Elsaß* festgestellt, vor allem für *Straßburg* (Pautrier) und das südliche Elsaß, insbesondere für *Mühlhausen* (Hufschmitt).

In *Frankreich* selbst war die A.chr.a. offenbar ein außergewöhnlich seltenes Leiden. Erst neuerdings wird sie anscheinend häufiger beobachtet, vor allem bei ehemaligen Kriegsgefangenen (Touraine, Tzanck, Sidy u. Hincky).

Wenige Mitteilungen liegen über *Spanien, Italien* und die *Balkanstaaten* vor. Die erste Beobachtung in *Rumänien* wurde 1937 von Babes mitgeteilt. Es handelte sich aber dabei um eine Frau bulgarischer Abstammung. Wir selbst sahen je einen Flüchtling aus Jugoslawien und aus Ungarn mit einer älteren A.chr.a. Die erste Mitteilung über A.chr.a. aus Bulgarien stammt von Vakanoff (1938).

Für die Seltenheit der A.chr.a. in der *Türkei* spricht die Mitteilung Erels, daß er in 22 Jahren nur 2 Kranke mit A.chr.a. gesehen hatte (Stambul), von denen einer aus Polen eingewandert war.

In den *Vereinigten Staaten* wird die A.chr.a. zwar auch bei Einheimischen, u. a. auch bei Negern beobachtet, viel häufiger jedoch bei Einwanderern aus Zentral- und Osteuropa. Von 45 Kranken, über die Montgomery 1945 berichtete, waren nur 6 in den USA geboren. Die Eltern derselben stammten größtenteils ebenfalls aus den Vereinigten Staaten. 8 Kranke waren aus Skandinavien, 1 aus Mexiko, die übrigen aus Mitteleuropa oder aus Rußland gebürtig. Wise war diese Häufigkeit der A.chr.a. unter Einwanderern bereits 1934 für New York aufgefallen. Sweitzer (Minneapolis) berichtete über 5 Kranke, von denen 2 aus Zentraleuropa stammten.

Piermini (1936) sah in *Argentinien* eine Einwanderin aus Bayern mit A.chr.a. Er betont besonders, daß in Argentinien eine A.chr.a. nur bei Zugewanderten aus Europa zu beobachten wäre. Piantoni (1939) spricht ebenfalls von der ungewöhnlichen Seltenheit der A.chr.a. in Argentinien.

Aus *Japan* liegen vereinzelte Mitteilungen von Akima (1935) und von Kirishuma (1940) vor, doch soll die A.chr.a. im fernen Osten sehr selten vorkommen.

Das Auftreten der A.chr.a. ist also regional sehr verschieden. Wahrscheinlich bestehen aber auch zeitliche Schwankungen in ihrem Vorkommen. Jadassohn berichtete, daß während seiner Assistentenzeit die A.chr.a. in Breslau eine ausgesprochen seltene Krankheit war, während sie später dort sehr häufig beobachtet werden konnte. Auch Pautrier stellte eine zunehmende Häufigkeit der Fälle für Straßburg fest. Auf die französischen Beobachtungen der Zunahme der A.chr.a. in Frankreich durch aus deutscher Kriegsgefangenschaft zurückgekehrte Soldaten wurde schon hingewiesen.

So ergibt sich für die A.chr.a. das Bild einer regional weitgehend unterschiedlichen Morbidität, die außerdem auch offenbar zeitlichen Schwankungen unterliegt. Zu beachten ist die Seltenheit der A.chr.a. bei eingeborenen Amerikanern, die Häufigkeit bei europäischen Einwanderern, die Seltenheit bei Westeuropäern (Franzosen), außer wenn diese sich in Mitteleuropa (in Deutschland als Kriegsgefangene!) aufgehalten haben.

Therapie der Akrodermatitis chronica atrophicans und eigene langfristige katamnestische Untersuchungen.

Eine wirksame Behandlung der A.chr.a. ist erst durch die Anwendung der Antibiotica, insbesondere zunächst des Penicillins, ermöglicht worden. Auf den dabei vorliegenden fraglichen Wirkungsmechanismus wird

im Zusammenhang mit der Ätiologie und Pathogenese einzugehen sein, ebenso wie auf die vor der Penicillinaera durchgeführten mehr oder weniger erfolglosen Behandlungsmethoden. Nach der erstmaligen zufälligen Anwendung des Penicillins durch Svartz (1946) wurde die dabei festgestellte günstige Beeinflussung der Hauterscheinungen der A.chr.a. von zahlreichen Autoren nachgeprüft und bestätigt, so von Thyresson an 57, von Miescher an 17, Marchionini u. Götz an 16, von Gabriel an 27, Brunner an 15 und Pirilä an 30 Kranken mit A.chr.a. Es zeigte sich dabei eine günstige Beeinflussung der entzündlich infiltrativen Veränderungen und gegebenenfalls der subjektiven Beschwerden, während die Atrophie unverändert blieb und bei alten Fällen nur ein geringer oder kein Effekt durch die Behandlung zu verzeichnen war.

Von unseren eigenen 90 mit Penicillin, Aureomycin und Streptomycin stationär behandelten Kranken wurden 25 wenige Monate bis zu $4\frac{1}{2}$ Jahre nach der durchgeführten antibiotischen Behandlung nachuntersucht. Außer der Kontrolle des klinischen Bildes (einschließlich der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) konnte bei 9 eine histologische Untersuchung und bei 9 eine erneute Kontrolle des Sternalmarkes vorgenommen werden.

A. Ergebnisse der klinischen Nachuntersuchungen.

Die Nachuntersuchungen zeigten, daß es bei fast sämtlichen Kranken zu einer klinisch mehr oder weniger vollständigen Rückbildung der entzündlichen Erscheinungen kommt. Die Erytheme klingen zum Teil schon frühzeitig nach der Behandlung, zum Teil erst allmählich und langsam ab. Die *fibroiden Knoten* unterliegen meist einer verhältnismäßig raschen Rückbildung. Einer solchen unterliegen auch im Verlauf längerer Zeit aber nur mehr oder weniger vollständig die plattenartigen *dermatosklerotischen Veränderungen*. Dabei bleiben diese relativ am längsten unbeeinflußt an den distalen Partien der unteren Extremitäten, in der Malleolargegend und an den Fußrücken. Die Ursache für diese schlechte Rückbildung an den distalen Extremitätenabschnitten dürfte eine Durchblutungsfrage sein, ist doch die medikamentöse Beeinflussung auch anderer Dermatosen an den unteren Extremitäten erfahrungsgemäß wesentlich schlechter als an den übrigen Körperpartien und insbesondere am Kopf (z. B. bei der Arsenbehandlung der Psoriasis vulgaris, bei der Cortisonbehandlung von Erythrodermien und Reticulosen). Relativ rasch können sich offenbar plattenartige Sklerosierungen an den Armen und den Händen zurückbilden. An Stelle der straffen Atrophie bleibt schließlich eine schlaffe zurück. Diese ist verständlicherweise nicht weiter reversibel. Nicht rückbildungsfähig sind auch die Erweiterungen kleinerer und größerer Gefäße, so daß vielfach eine passive Hyperämie in den distalen Partien bestehen bleibt, die nicht mit entzündlichen Erythemen

verwechselt werden darf. Wesentlich erscheint uns auch das klinisch feststellbare Abklingen der offenbar „spezifischen" Lymphadenitiden, obgleich die gegebenenfalls leichter lädierbare Atrophie der Haut bestehenbleibt. Dies spricht offensichtlich gegen das Vorliegen von unspezifischen entzündlichen (sekundären) Prozessen an den Lymphknoten. Zwar würden solche wohl auch durch die Penicillinbehandlung beeinflußt werden. Es wäre aber im Laufe von Monaten oder Jahren mit Rezidiven zu rechnen, wenn deren Ursache nur in Verletzungen und Infektionen auf dem Boden der Atrophie läge.

Die *Beschleunigung der BSR* klingt vielfach nur sehr langsam im Verlauf von Jahren ab, scheint sich aber grundsätzlich bei genügender Behandlung der A.chr.a. zu normalisieren.

Bei Vorliegen allein eines entzündlichen Stadiums kommt es klinisch zu einer restitutio ad integrum. Bei den häufigeren Formen, die bereits mit Atrophie einhergehen, bleibt diese überwiegend bestehen, so daß man von einer Heilung mit Defekt bzw. Folgezustand sprechen muß. Die dermatosklerotischen Veränderungen haben dabei die Tendenz sich in schlaff-atrophische Herde umzuwandeln.

Eine *Behandlung* mit 10 Millionen E Penicillin genügte offensichtlich bei unseren Kranken zur Rückbildung der dazu fähigen entzündlichen Erscheinungen der A.chr.a. Eine Behandlung mit 5 Millionen E Penicillin, die bei 2 Kranken durchgeführt wurde, war wahrscheinlich ungenügend. Trotzdem kam es bei beiden bisher nicht zu einer klinisch sichtbaren Progredienz, doch dürfte das Ansteigen der BSR bei einer Beobachtung für ein beginnendes Rezidiv sprechen, wenn auch hierfür histologisch kein sicherer Anhalt bestand. Bei einem Kranken hatten sich zwar die Erytheme zurückgebildet und die straffe Atrophie war offenbar in Rückbildung zu einer schlaffen begriffen, die BSR jedoch in $4\frac{1}{2}$ Jahren nur in mäßigem Grade zurückgegangen.

Die Behandlung eines Kranken mit 20,0 g Aureomycin zeigte einen guten Erfolg, der durchaus jenem einer ausreichenden Penicillinbehandlung entsprach.

Unter einer Streptomycinbehandlung mit 15,0 g bei einer Kranken kam es im Verlauf von 3 Monaten zu einer mäßigen Beeinflussung der Erytheme und auch zu einer Normalisierung der BSR, die allerdings nur mäßig erhöht war. Eine Beurteilung des Effektes einer Streptomycinbehandlung kann unsererseits jedoch nicht erfolgen, da bisher erst 4 Kranke hiermit behandelt wurden. Bei einer kam es allerdings zur deutlichen Rückbildung eines fibroiden Knotens noch während der Behandlung. Bei den übrigen änderte sich das klinische Bild während der Behandlung nicht sichtlich. Entsprechende Nachuntersuchungen liegen wegen der Kürze der Zeit noch nicht vor. Die Ergebnisse mit Streptomycin an 4 Kranken der Universitäts-Hautklinik Frankfurt

(Diss. Schlockermann, 1954) waren ungünstig. Das Krankheitsbild wurde praktisch nicht beeinflußt.

Wirksam scheinen bei der A.chr.a. auch Sulfonamide zu sein. Von 6 mit Badional behandelten eigenen Kranken zeigten bei Behandlungsabschluß (nach 70 bis 130 g) 4 eine günstige Beeinflussung der Erytheme sowie eine Kranke Rückbildung eines fibroiden Knotens. Ein abschließendes Urteil ist im Hinblick auf die erst kurze Zeit zurückliegende Behandlung aber noch nicht möglich.

B. Histologische Nachuntersuchungen.

Bei 9 Kranken wurden im Rahmen der Nachprüfung der Behandlungsergebnisse auch histologische Untersuchungen vorgenommen. Sofern eine solche schon vor Behandlungsbeginn durchgeführt worden war

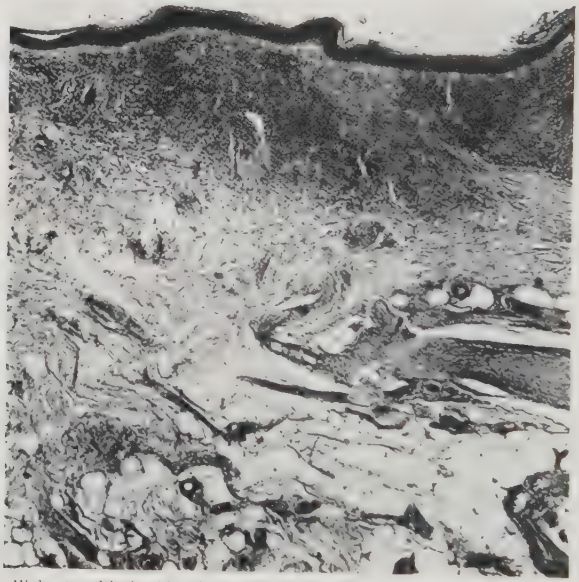

Abb. 12. Entzündlich-atrophische Akrodermatitis chronica atrophicans vor der Penicillinbehandlung. Epidermale und dermale Atrophie. Bandartige lymphohistiocytäre Proliferation im oberen Corium.

(bei 6 Fällen), erfolgte die erneute Probeexcision nach Möglichkeit in der unmittelbaren Nähe der alten. Da die Nachuntersuchungen in Zeitabständen von 2 Monaten bis zu $4^1/_2$ Jahren stattfanden, gaben die histologischen Befunde einen Aufschluß über die offenbar sehr langsam vor sich gehenden Rückbildungsvorgänge der entzündlichen Veränderungen. Die Befunde können aus Platzmangel im einzelnen hier nicht wiedergegeben werden*. Als Beispiel sei aber der histologische Befund vor und $4^1/_2$ Jahre nach einer mit 12 Millionen E Penicillin behandelten A.chr.a. wiedergegeben. Die Excisionen erfolgten oberhalb des rechten Knies.

Vor der Behandlung: Deutliche Abflachung und Atrophie der Epidermis, besonders des Rete Malphighii, mit kräftiger Orthohyperkeratose. Deutliche Verkürzung des Coriums mit weitgehendem Schwund der elastischen Fasern in der oberen Hälfte der Cutis. Bandförmige lympho-histiocytäre Infiltration des oberen Coriums. Erweiterte Blutgefäße ohne Wandverdickungen (Abb. 12).

Befund nach 4½ Jahren: Der Befund ist hinsichtlich der epidermalen und cutanen Atrophie unverändert. Die Infiltration unterscheidet sich durch ungleichmäßig ausgebildete, mehr fleckförmige circumvasale entzündliche Zellansammlungen lympho-histiocytärer Natur von der breiten bandartigen Infiltration in dem

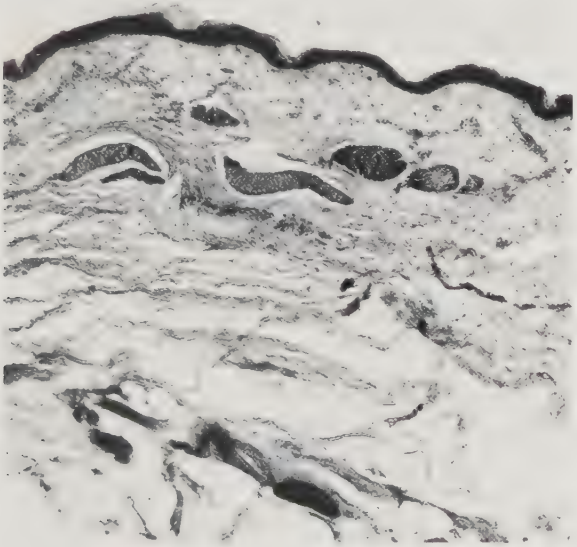

Abb. 13. Atrophischer Endzustand einer Akrodermatitis chronica atrophicans, 4½ Jahre nach Penicillinbehandlung (an gleicher Stelle excidiert). An entzündlichen Veränderungen bestehen nur noch fleckförmige circumvasale Zellansammlungen. Hyperplasie der glatten Muskulatur. — Gleicher Kranker wie von Abb. 12.

histologischen Hautschnitt vor der Behandlung. Die glatten Muskelbündel erscheinen gegenüber der allgemeinen Atrophie nicht nur relativ, sondern auch wohl absolut in dem 2. Präparat hyperplastisch (Abb. 13).

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen zeigten, daß es unter der Penicillinbehandlung zu einer Rückbildung der ausgedehnten „Infiltrationen" kommt, so daß schließlich nur noch geringfügige circumvasale, vorwiegend lymphocytäre Zellansammlungen als Endzustand nach Jahren vorliegen. Eine Beeinflussung der Atrophie selbst war nicht festzustellen. Bei einer Dosierung von insgesamt nur 5 Millionen E fand sich auch nach 1½ Jahren noch ein geringgradig entzündliches Stadium der A.chr.a. Die Behandlung mit Streptomycin scheint ebenfalls von Einfluß auf die entzündlichen Veränderungen zu sein. Immerhin fand sich bei einer Kontrolle 2 Monate nach der Behandlung ein weitgehendes

Abklingen des entzündlichen Ödems, während die „Infiltrate" noch unverändert weiterbestanden.

C. Nachuntersuchungen der Knochenmarksbefunde.

Bei 9 von unseren 25 Nachuntersuchten wurde eine Kontrolle des Knochenmarksbefundes vorgenommen. Es ergab sich dabei, wie aus der folgenden Übersicht hervorgeht, ein Rückgang der Plasmazellvermehrung sowie der Eosinophilie. Gewebsmastzellen wurden bei den Nachuntersuchungen nicht festgestellt. Der Rückgang der Plasmazellvermehrung geht offenbar im allgemeinen mit einer zunehmenden Normalisierung der BSR einher. (Siehe Tab. 3.)

Die Nachuntersuchungen zeigen, daß es im Anschluß an eine antibiotische Behandlung mit Penicillin, Aureomycin (und Streptomycin?) zu einem Abklingen der entzündlichen Veränderungen im Verlaufe von Monaten oder auch erst Jahren kommt, was histologisch verfolgt und bestätigt werden konnte. Gleichzeitig mit dem Rückgang der entzündlichen Erscheinungen normalisieren sich die reaktiven Veränderungen

Tabelle 3. *Knochenmarksbefunde und BSR vor und nach Behandlung bei Akrodermatitis chronica atrophicans.*

Lfd. Nr.	Name und Krankenblatt-Nr.	Vor der Behandlung: Sternalmarkbefund und BSR					Zeitpunkt (nach Behandlung)	Nachuntersuchung: Sternalmarkbefund und BSR				
		Plasmazellen	lymphoide Zellen	Eosinophilie	Gewebsmastzellen	mm nach WESTERGREN		Plasmazellen	lymphoide Zellen	Eosinophilie	Gewebsmastzellen	mm nach WESTERGREN
1.	S. Maria 432/54	+				22/47	2 Mon.		+			7/20
2.	G. Friedrich 1/54	++	(+)			82/110	3 Mon.	(+)	+	+		65/105
3.	V. Elisab. 2631/52	(+)				24/35	$1^1/_2$ J.	(+)	+			17/40
4.	H. Pauline 1621/53	+		++	+	39/64	$1^1/_2$ J.	(+)	+			22/46
5.	Sch. Annel. 347/52	+		+	+	16/35	2 J.	(+)	+			4/16
6.	St. Johann 4312/51			+	+	27/44	$2^1/_4$ J.		o. B.			5/24
7.	Sch. Jakob 113/52	+			+	72/100	$2^1/_4$ J.	(+)	(+)			11/18
8.	St. Friedr. 4992/50		o. B.			18/55	$3^1/_4$ J.		o. B.			2/5
9.	H. Maria 4810/50	+	+		+	75/110	$3^1/_4$ J.		o. B.			32/50

im Knochenmark und die Blutsenkung hat die Tendenz allmählich wieder normale Werte anzunehmen. Die Atrophie selbst wird nicht sichtlich beeinflußt. Die Veränderungen des reparativen Stadiums der A.chr.a., fibroide Knoten und plattenartige dermatosklerotische Veränderungen, bilden sich vollständig oder weitgehend zurück, wobei eine schlaffe Atrophie bestehen bleibt.

Ätiologie und Pathogenese.

Die Ätiologie der A.chr.a. ist bisher noch ungeklärt. In der darüber bestehenden umfangreichen Literatur finden sich zahlreiche Theorien. Diese nahmen entweder eine angeborene Widerstandsschwäche der elastischen Fasern an (Oppenheim) oder Störungen der inneren Sekretion, der weiblichen Keimdrüsen, der Schilddrüse im Sinne einer Dysfunktion (Pautrier) oder der Hypophyse. Weiterhin wurden Beziehungen zur Lues (Audry), zur Tuberkulose (Ducrey u. a.) vermutet oder angio- und trophoneurotische Störungen für die Entstehung der A.chr.a. verantwortlich gemacht, weshalb gelegentlich die periarterielle Sympathektomie nach Leriche durchgeführt wurde. Aus gleichen Gesichtspunkten hat man Novocainblockaden (Teller), Behandlungen mit Acetylcholin (Moncorps, Bohnstedt), Doryl, Priscol, Padutin und dergleichen mehr versucht.

Es fehlt außer den erwähnten Theorien in der Literatur nicht an noch zahlreichen anderweitigen Auffassungen zur Frage der Ätiologie und Pathogenese. Es sei hier insbesondere zu den immer wieder behaupteten Zusammenhängen zwischen A.chr.a. und Kälte- und Frosteinwirkungen oder Erfrierungen Stellung genommen. Die Bedeutung von Witterungseinflüssen wurde von Herxheimer, Pospelow, Fröhlich, Dörffel u. a. betont. Von den Kranken selbst hört man hin und wieder die Angabe, daß es sich bei ihrem Hautleiden um die Folge einer Erfrierung handeln würde. Gutachtlich wird von Dermatologen und Nichtdermatologen häufig eine gleichartige Auffassung vertreten. Hiergegen ist aber einzuwenden, daß die Lokalisation der Erfrierungen einerseits und der Hauterscheinungen der A.chr.a. andererseits sich sichtlich voneinander unterscheiden: Erfrierungen treten an den distalen Partien der Extremitäten, an den Fingerendgliedern und an den Zehen auf, weiterhin an den Ohren und der Nase, die andererseits bei der A.chr.a. fast nie befallen werden. Im Gegensatz hierzu bevorzugt die A.chr.a. nicht die distalen Partien, sondern findet sich vorwiegend in Gelenknähe, an den Ellenbogen, den Knien, über den Fingergrundgelenken, an den Unter- und Oberschenkeln usw. Die Fingerendglieder und die Zehen sind fast stets frei, zumindesten aber nicht primär befallen. Diese *lokalisatorischen Unterschiede zwischen Erfrierungen und A.chr.a.*, schließlich auch noch die in einem nicht zu geringen Prozentsatz wenigstens für längere Zeit

bestehende Einseitigkeit der A.chr.a. sprechen ganz entschieden gegen unmittelbare Beziehungen zu Kälteschäden. Hiergegen spricht auch das Fehlen einer Zunahme der A.chr.a. nach den beiden Weltkriegen, wie dies beispielsweise aus einer diesbezüglichen Statistik der Berliner Universitäts-Hautklinik aus den Jahren 1920—1934 hervorgeht. Wenn Kälteschäden oder ganz allgemein Witterungseinflüsse für die Entstehung der A.chr.a. maßgeblich sein würden, wäre gerade eine Zunahme der Krankenzahl nach Kriegszeiten, in denen die männliche Bevölkerung besonders Kälteeinwirkungen ausgesetzt war, zu erwarten. Dies ist aber nicht der Fall. Aus diesem Grunde wie auch im Hinblick auf die lokalisatorischen Unterschiede zwischen Erfrierungen und den Hautveränderungen der A.chr.a. muß ein diesbezüglicher unmittelbarer Zusammenhang abgelehnt werden.

Eine Theorie für die Ätiologie der A.chr.a. muß der überzeugenden Wirksamkeit der verschiedenen Antibiotica auf das Krankheitsbild der A.chr.a. Rechnung tragen. Es wurden seither für die Ätiologie der A.chr.a. 2 Möglichkeiten diskutiert: Die Möglichkeit eines *infektiösen Geschehens* oder eines solchen, das durch eine *Fehlsteuerung des vegetativen Nervensystems* bedingt wird, wobei dann ein Effekt durch eine vagotrope Penicillin-„Nebenwirkung" angenommen werden muß. Diese letztere Möglichkeit wurde gerade von Blaich, Götz u. a. diskutiert. Nach Blaich kommt dem Penicillin eine Einflußnahme auf das vegetative Nervensystem zu. Die terminale Strombahn wird erweitert, es kommt zur Strömungsverlangsamung und Serodiapedese. Demnach ist dem Penicillin eine entzündungshemmende pharmakologische Eigenschaft nicht eigen. Dies war bereits von der Behandlung der Salvarsanerythrodermien her bekannt, bei denen es unter Penicillin zu einer Verschlechterung der entzündlich-infiltrierten Flächen durch die hyperämisierende Wirkung des Penicillins kommen kann (Löhe, Hasselmann, Teller).

Götz, Kehrer u. Müller hielten auf Grund ihrer Untersuchungen, die eine sympathicolytische Eigenschaft des Penicillins wahrscheinlich machen, eine Beeinflussung der A.chr.a. gegebenenfalls nur durch diese „Nebenwirkung" des Penicillins für möglich. Es wäre dann in den befallenen Hautbezirken ein Fehlsteuerung des sympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems vorauszusetzen. Vermöge der sympathicolytischen Wirksamkeit des Penicillins würde dann der abwegige Hautstoffwechsel durch eine indirekte Aktivierung der assimilativen Stoffwechselvorgänge wieder normalisiert.

Gegen diese Auffassung sprechen u. a. die wenig überzeugenden Erfolge mit anderen auf das vegetative Nervensystem in ähnlichem Sinne, wie dies für Penicillin vermutet wird, wirksamen Pharmaka (siehe oben!), desgleichen die zweifelhaften Erfolge der periarteriellen Sympathektomie nach Leriche usw. — Warum soll auch gerade der indirekte vagotrope

Effekt des Penicillins bei der A.chr.a. hochwirksam sein, während das gleiche mit anderen Mitteln ähnlicher Wirkung nicht erreicht werden kann?

Es ist wenig wahrscheinlich, daß eine Krankheit, die nicht nur durch Penicillin, sondern, wie wir neuerdings wissen, auch durch andere Antibiotica, Aureomycin, Chloromycetin, Terramycin hervorragend beeinflußt werden kann, durch Mittel, die sich chemisch vom Penicillin unterscheiden, ihre Ursache allein in einer Störung des vegetativen Nervensystems haben würde. Für diesen Fall aber müßte eine gleichsinnige „vagotrope Nebenwirkung" für die sämtlichen wirksamen Antibiotica angenommen werden, was im Hinblick auf die chemisch-strukturellen Unterschiede derselben unwahrscheinlich ist.

Unter diesen Gesichtspunkten gewinnt aber die Jahrzehnte hindurch kaum erörterte Infektionstheorie mehr und mehr an Wahrscheinlichkeit.

A. Zur Infektionstheorie der Akrodermatitis chronica atrophicans.

Mitte der zwanziger Jahre wurde bereits von Ehrmann die Vermutung ausgesprochen, daß der A.chr.a. ein chronisch-infektiöser Prozeß zugrunde liegen könnte. Ehrmann, Rusch u. a. sahen in ihrem Krankengut besonders die schwerarbeitende Bevölkerung befallen, Landwirte und Angehörige artverwandter Berufe u. a. auch Weinbergarbeiter. Die Lokalisation der Hautveränderungen über Knochenvorsprüngen (Ellenbogen, Malleolen usw.) wurde mit deren leichteren Verletzlichkeit erklärt. Von diesen „Primärherden" kommt es zu einer *lymphangitischen* Ausbreitung des Prozesses, wie Ehrmann histologisch nachweisen konnte (Lymphadenitiden wurden — wie bereits betont — von Ehrmann *nicht* beschrieben). Außer dem lymphogenen kommt auch noch ein hämatogener Ausbreitungsweg für die A.chr.a. in Frage. Sowohl Finger u. Oppenheim wie auch Ehrmann halten diesen hämatogenen Weg für die maculöse Form der A.chr.a. für gegeben. Ehrmann wies mit Recht darauf hin, daß man den Ausbreitungsmodus der A.chr.a. schwer in Einklang bringen kann mit der Annahme einer angeborenen Schwäche des elastischen Gewebes oder mit einer Erkrankung des peripheren oder zentralen bzw. vegetativen Nervensystems, wie dies von Zinsser, Meirowsky u. a. angenommen wurde. Überdies ist die lymphoplasmacelluläre Entzündung mit einem entzündlich-infektiösen Vorgang mindestens gut vereinbar. Dieses entzündliche Infiltrat begleitet, ähnlich wie dies bei der Lues der Fall ist, die circumvenösen Lymphräume. Für ein infektiöses Geschehen bei der A.chr.a. dürfte wohl auch – worauf ebenfalls bereits Ehrmann hingewiesen hatte — der *Übertragungsversuch* von Finger u. Oppenheim sprechen. Diesen Autoren gelang es mittels Cantharidenblaseninhalt von einem Kranken mit maculöser Atrophie an einer nichtbefallenen Stelle der Haut einen

gleichartigen atrophischen Prozeß hervorzurufen, während Kontrollen mit Kochsalzlösung negativ verliefen.

Wenn die lymphoplasmacelluläre Entzündung und deren Ausbreitung längs der perivenösen Lymphbahnen weitgehend für etwas infektiös-entzündliches spricht, so wird diese Auffassung durch unsere Beobachtungen und Untersuchungen der regionalen Lymphadenitiden und weiterhin durch die von uns festgestellte und von anderer Seite neuerdings bestätigte vorwiegend plasmacelluläre Reaktion im Knochenmark weitgehend gestützt. Regionale entzündliche Lymphknotenprozesse und vor allem reaktive plasmacelluläre Proliferationen im Knochenmark sind am ehesten mit einem infektiös bedingten Krankheitsvorgang vereinbar. Gerade die Reaktionen des Knochenmarkes finden sich auch bei zahlreichen bekannten anderen infektiösen Prozessen, worauf wir an entsprechender Stelle schon hingewiesen haben. Sie können allerdings auch bei einem rein allergischen Geschehen wie beispielsweise bei der Serumkrankheit angetroffen werden. Der regionale Charakter der Lymphadenitiden läßt sich gleichfalls am ehesten als infektiös verursacht erklären.

Die Infektionstheorie der A.chr.a., die vorwiegend von histologischen Gesichtspunkten aus schon vor Jahren gelegentlich einmal für möglich gehalten wurde, blieb ohne Widerhall. Der Grund lag letztlich darin, daß ein Erregernachweis mit den üblichen Methoden bisher stets negativ verlief. Erst mit der zufälligen Feststellung der zuverlässigen und insbesondere auch nachhaltigen Wirksamkeit des Penicillins bei der A.chr.a. muß die Erregerfrage erneut zur Diskussion gestellt werden. Da einerseits die Penicillinerfolge bei der A.chr.a. nicht einen vorübergehenden Effekt darstellen, wie dies von anderen am vegetativen Nervensystem wirksamen Pharmaka bekannt ist (Versuche mit Acetylcholin von Seela, Holz u. Lohel, mit Nikodan und mit der Tetraäthylammoniumbromid-Blockade von Lohel), andererseits Aureomycin, Terramycin und Chloromycetin (Streptomycin?) wirksam sind, dürften die Erfolge nicht in der Steigerung des Vagotonus zu suchen sein, sondern in dem Effekt auf einen bisher allerdings unbekannten Erreger. Für einen solchen wird eine Spirochäte oder ein Virus diskutiert. Für eine Spirochätose spräche nach Miescher die plasmacelluläre Entzündung. Grünberg stellte bei 8 Fällen mit A.chr.a. 7mal eine positive Pallidareaktion nach Gaethgens („Palligenreaktion") fest, während diese bei 8 Kranken mit Morphaea negativ verlief. Diese positiven Palligenreaktionen werden als eine möglicherweise vorliegende Gruppenreaktion bei der A.chr.a. aufgefaßt, ähnlich wie sie auch gelegentlich bei der Plaut-Vincentschen Angina und ähnlichen Krankheiten vorliegt. Für eine eventuelle Spirochätose könnte auch sprechen, daß hin und wieder Besserungen des Hautbefundes bei der Behandlung einer gleichzeitig bestehenden Lues

mit Salvarsan und Wismut beobachtet wurden. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß Miescher eine gewisse Heilwirkung des Germanins auf die A.chr.a. feststellen konnte. Für eine Spirochätose könnte vom Therapeutischen her gesehen sprechen, daß die A.chr.a. auf jene Antibiotica anspricht, die bei Spirochätosen ebenfalls wirksam sind und sich beide in ähnlicher Weise durch Streptomycin hingegen weniger deutlich oder gar nicht beeinflussen zu lassen scheinen. Andererseits ist aber das Wirkungsspektrum der erwähnten Antibiotica sehr breit, reagieren doch beispielsweise ein Teil der „großen giemsafärbbaren Viren" auf verschiedene Antibiotica. So sind beim Lymphogranuloma inguinale Penicillin und Sulfonamide, bei Psittacosis Aureomycin und in hoher Dosierung auch Penicillin wirksam (bei der A.chr.a. gleichfalls Penicillin, Aureomycin und offenbar auch Sulfonamide). Bei einem Teil der durch Antibiotica beeinflußten Viruskrankheiten besteht allerdings die Frage, inwieweit diese Beeinflußbarkeit durch Beseitigung einer entsprechenden Begleitflora bedingt wird. Aus solchen Gründen wird man aus dem therapeutischen Effekt verschiedener Antibiotica nur sehr bedingt einen Rückschluß auf die Art des Erregers der A.chr.a. ziehen können.

In zahlreichen nach Levaditi gefärbten Haut- und Lymphknotenschnitten konnten wir bisher Spirochäten nicht nachweisen. Desgleichen haben unsere bisherigen Untersuchungen von Tupfpräparaten von Lymphknoten und von Excisaten aus Hautherden bzw. von Lymphknoten- und Hautpunktaten mittels der Viktoriablaufärbung ein positives Ergebnis hinsichtlich eines fraglichen Virus nicht gezeigt. Verimpfungen von zermörsertem Gewebsmaterial von Lymphknoten oder befallener Haut auf Mäusehirn, auf Meerschweinchen (intraperitoneal oder subcutan in die Leistenbeuge), ferner auf Kaninchen (i.v.) lassen eine abschließende Beurteilung noch nicht zu. Bei einem nach 4 Wochen verendeten intraperitoneal geimpften Meerschweinchen fanden sich ausgedehnte retroperitoneale Lymphadenitiden, die histologisch eine ausgesprochen plasmacelluläre Entzündung aufwiesen. Eine solche fand sich auch in der Milz. Bei einer Reihe in gleicher Weise beimpfter Tiere kam es jedoch zu keinen Krankheitserscheinungen und die Tiere blieben bisher am Leben.

B. Untersuchungen über Serofarbtestreaktionen (Sabin-Feldman) *und Komplement-Bindungsreaktionen auf Toxoplasmose* (Westphal).

Angeregt durch die Beobachtung eines höheren Serofarbtesttiters bei 2 Kranken mit A.chr.a. durch Kuhn, wurde bei einem Teil unserer Kranken sowohl der Sabin-Feldman-Test wie auch die Komplement-Bindungsreaktion (KBR) auf Toxoplasmose nach Westphal angestellt (Untersuchungen durch das Hygiene-Institut Bonn, Professor Dr. Piekarski).

Sowohl bei den unbehandelten wie auch bei den behandelten Fällen von A.chr.a. ergaben sich ungewöhnlich hohe Titerwerte des Sabin-Feldman-Testes, während die KBR (Toxoplasmose) nur bei insgesamt 7 Kranken zum Teil stark positive Werte zeigten*. Bei den unbehandelten 17 Kranken wurden insgesamt 21 Serofarbtestreaktionen vorgenommen. Dabei ergaben sich bei 8 Kranken Werte von 1:64 bis 1:512, je 3 Werte von 1:16, 2 Werte 1:4 und bei 4 negative Reaktionen. Demnach hatten 41% der unbehandelten Kranken einen Titer von 1:64 und darüber.

Von 20 nachuntersuchten Kranken zeigten einer einen Titer von 1:512, 6 einen Titer von 1:256, 8 einen solchen von 1:64, während bei einem sich ein Wert von 1:16 fand und bei 4 das Ergebnis negativ war. 75% der nachuntersuchten Kranken wiesen also einen Sabin-Feldman-Titer von 1:64 und darüber auf. Bei 6 Seren fand sich gleichzeitig eine positive KBR.

Bei unseren diesbezüglich untersuchten Kranken bestanden keine klinischen Merkmale einer Toxoplasmoseinfektion. Der Liquor von bisher untersuchten 6 Kranken zeigte stets normale Verhältnisse. Die Zellzahl, die Reaktion nach Pandy, Nonne-Apelt sowie die Eiweißrelationen und die Normomastixkurve waren stets normal.

Es wäre im Hinblick auf die hohe Anzahl von als positiv zu bewertenden Serofarbtestergebnissen gegebenenfalls an eine latente Toxoplasmoseinfektion zu denken.

Untersuchungen von Piekarski ergaben bei der Bonner städtischen Bevölkerung bei 7,5%, bei der Landbevölkerung 15 –20%, neueste Untersuchungen von Westphal an der Hamburger Bevölkerung zeigten in ungefähr 15 –20% positive Serofarbproben. Bekanntlich nimmt auch deren prozentuale Häufigkeit mit dem Alter zu. Eine besonders hohe Durchseuchung findet sich bei jenem durch Umgang mit Tieren besonders gefährdeten Personenkreis wie Landwirte, Tierzüchter und dergleichen mehr. Im übrigen wird in dem Toxoplasmosekapitel in dem neuen Handbuch der Inneren Medizin im Hinblick auf diese erwähnten Ergebnisse bei Reihenuntersuchungen der Bevölkerung von Mohr zur Vorsicht in der Zuordnung verschiedenster Krankheitsbilder allein auf Grund positiver Serofarbteste ermahnt. So ergab die Serofarbreaktion nach Sabin-Feldman bei 100 Tuberkulosekranken verschiedenster Stadien bei 54% ein positives Ergebnis (Mohr). Des weiteren wurde von Mühlfordt bei Sarkosporidieninfektion ein unspezifischer Sabin-Feldman-Test festgestellt. Westphal fand positive KBR auf Toxoplasmose auch bei tierischen Trypanosomeninfektionen (bei Trypanosoma cruzi und bei Trypanosoma lewisi).

So können bindende Schlüsse aus der Feststellung eines häufig positiven Sabin-Feldman-Testes bei der A.chr.a. auf Grund der vorliegenden Untersuchungen bisher nicht gezogen werden. Es ist möglich, daß es sich dabei um eine latente (vielleicht gleichzeitig mit dem fraglichen Erreger der A.chr.a. mitübertragenen) Toxoplasmose handelt, wobei dann an eine sogenannte Begleittoxoplasmose zu denken wäre. Ebensowohl besteht die Möglichkeit, daß beide Krankheiten unabhängig voneinander acquiriert wurden. Im Hinblick auf den hohen Prozentsatz

an positiven Seroergebnissen möchten wir diese beiden Möglichkeiten aber nicht annehmen, da die Durchseuchung im fränkischen Raume von Kennern mit 3 bis bestenfalls 10% angenommen wird (Franke). Es wäre dann noch eine „unspezifische Reaktion" im Sinne der Befunde bei Trypanosomenerkrankungen oder bei der Tuberkulose im Bereich der Möglichkeit. Die Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei der A.chr.a. um eine besondere Form der Toxoplasmose handeln würde, ist allein schon im Hinblick auf die einerseits gute Beeinflußbarkeit der A.chr.a. durch Antibiotica und andererseits durch das fehlende oder schlechte Ansprechen der Toxoplasmose auf Penicillin, Aureomycin und dergleichen mehr, kaum diskutabel. In ätiologischer Hinsicht könnten diese serologischen Ergebnisse aber möglicherweise für einen infektiösen Prozeß sprechen.

Eine ähnliche Fragestellung, wie sie uns bei der A.chr.a. in bezug auf die positiven Toxoplasmosereaktionen entgegentritt, liegt bekanntlich auch beim *Erythema chronicum migrans* (E.chr.m.) vor. Dies erscheint uns besonders dadurch auffällig, als diese durch ein ringförmig peripherwärts wanderndes Erythem charakterisierte Dermatose ebenso wie die A.chr.a. durch Penicillin zur Abheilung gebracht werden kann. In seltenen Fällen kommt es beim E.chr.m. zu einer chronischen lymphocytären Meningitis mit starker Erhöhung der Zellzahl im Liquor. Beobachtungen dieser Art liegen von Hellerström (1929), Gelbjerg-Hansen (1945) Henry Sälde (1946) sowie im eigenen Krankengut (mitgeteilt von Schirduan, 1950) vor. Im Hinblick auf das Zusammentreffen des E.chr.m. mit einer chronischen Meningitis hat Hellerström die Frage erwogen, inwieweit gegebenenfalls dabei eine Toxoplasmose oder eine ähnliche Affektion gleichzeitig vorläge. Bei 15 untersuchten Kranken mit E.chr.m. konnte Hellerström allerdings nur bei einem eine positive, bei 2 eine schwach positive Reaktion auf Toxoplasmose feststellen. Diese Befunde ließen nicht den Schluß zu, daß das E.chr.m. zur Toxoplasmose in Beziehung stehen würde. Bemerkenswert ist aber, daß auch bei einem eigenen Kranken wiederholt ein Sabin-Feldman-Test von 1:50 festgestellt werden konnte. Bei dem Kranken handelte es sich um einen Jungen mit einem E.chr.m. am li. Ohr. Einige Zeit, nachdem der Kranke in unsere Beobachtung kam, traten meningeale Symptome auf. Die Untersuchung des Liquors ergab bis 1600/3 vorwiegend mononucleäre Zellen. Bei einem weiteren Kranken mit E.chr.m. (aber ohne meningitische Symptome) betrug der Titer des Sabin-Feldman-Testes 1:64.

C. Zur Frage des Infektionsmodus der Akrodermatitis chronica atrophicans.

Wenn diese Beobachtungen beim E.chr.m. noch weit weniger als die entsprechenden bei der A.chr.a. bezüglich positiver Toxoplasmosereaktionen irgendwelche Rückschlüsse ätiologischer Art gestatten, so sind sie aus anderen Gründen bemerkenswert: Bekanntlich kann das E.chr.m. durch Zecken, und zwar durch Ixodes ricinus (Holzbock) übertragen werden. Es wird dabei diskutiert, ob es sich beim E.chr.m. um eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem Speichel der Zecken oder um eine Krankheit handelt, deren Erreger durch den Zeckenstich übertragen wird. Ersteres würde mit hoher Wahrscheinlichkeit vermuten

lassen, daß bei häufigem Zeckenbefall zahlreiche Erytheme auftreten würden, was gelegentlich vorkommt, aber meist nicht der Fall ist. So beobachteten wir einen Kranken mit einem E.chr.m., der gleichzeitig von über 100 Zecken gestochen worden war. Die gute Ansprechbarkeit der Affektion auf Penicillin läßt ebenfalls viel eher an einen Erreger denken. In gleicher Weise spricht hierfür auch die gegebenenfalls vorhandene schmerzhafte regionale Lymphknotenschwellung.

Wir haben nun das Auftreten einer A.chr.a. nach einem E.chr.m. bei einer Kranken beobachten können. Beide Dermatosen waren am linken Oberarm lokalisiert. Bei einer zweiten Patientin bestand am linken Arm eine A.chr.a., am rechten Oberarm ein E.chr.m. (beide histologisch verifiziert). In der Anamnese wurden zahlreiche Stiche von Holzböcken angegeben.

Bei einer weiteren Kranken mit A.chr.a. im Bereich des re. Oberschenkels und der re. Gesäßhälfte wurde das Hautleiden auf einen Holzbockstich zurückgeführt. Im Anschluß an diesen war es zu einer Rötung an der Stichstelle und deren Umgebung gekommen, wobei sich dann im weiteren Verlauf das vorliegende Krankheitsbild entwickelte.

Diesen Einzelbeobachtungen wäre keine besondere Bedeutung beizumessen — es könnte sich um ein zufälliges Zusammentreffen zweier verschiedener Krankheitsbilder handeln — wenn wir nicht die Feststellung gemacht hätten, daß Kranke mit A.chr.a. fast *regelmäßig Zeckenstiche* anamnestisch angeben können.

Besonders eindrucksvoll erscheint uns in diesem Zusammenhang die Anamnese eines unserer Kranken, der im Frühjahr und Sommer des Jahres 1947 in russischer Kriegsgefangenschaft bei einem Waldkommando in der Nähe von Rostow arbeitete und dabei häufig von Zecken befallen wurde. Wenige Monate später waren ihm die Hauterscheinungen an der re. Hand und am re. Unterarm aufgefallen, wegen denen er die Klinik 2 Jahre später aufsuchte. Es handelte sich um eine A.chr.a. vorwiegend im entzündlich-infiltrativen Stadium mit Ulnarstreifen und fibroiden Knoten. Wir können diese Beobachtungen allerdings nur registrieren und sind uns durchaus bewußt, daß sie keinen Beweis für die Überträgernatur des Ixodes ricinus für die A.chr.a. darstellen.

Würde aber die Übertragung des fraglichen Erregers der A.chr.a. durch diese Zeckenart erfolgen, dann wären verschiedene Probleme um das Krankheitsgeschehen der A.chr.a. verständlicher: Es würde sich dadurch leicht erklären lassen, warum vorwiegend die Landbevölkerung befallen wird, allerdings auch jene Stadtbevölkerung, die gewohnheitsmäßig die zeckenreiche nahe Umgebung der betreffenden Städte aufsucht, wie dies offenbar beispielsweise für Berlin angenommen werden kann. Es wäre weiterhin verständlich, daß gerade das waldreiche Zentral- und Nordeuropa, ferner Rußland eine besondere Häufung von A.chr.a. aufweisen. Andererseits ist zu bedenken, daß Ixodes ricinus auch in Frankreich und in den USA vorkommt, in Ländern, in denen die A.chr.a. seltener ist oder erst in den letzten Jahren häufiger beob-

achtet wird. Dies könnte aber durchaus mit der Durchseuchung der betreffenden Zecken erklärt werden, wobei die Verschleppung der Krankheit durch Europäer nach Amerika oder in Frankreich durch aus deutscher Kriegsgefangenschaft zurückgekehrte Soldaten eine Rolle spielen kann. Wie wir wissen, ist die A.chr.a. vielerorts früher recht selten beobachtet worden, während sie später zu einer häufiger anzutreffenden Dermatose wurde.

Wir haben, um uns ein annäherndes Bild von der Häufigkeit des Zeckenbefalls im mainfränkischen Gebiet machen zu können, eine diesbezügliche Befragung bei den uns aufsuchenden Hautkranken durch-

Abb. 14. Geographische Verbreiterung von Ixodes ricinus und Akrodermatitis chronica atrophicans. / / / / Verbreiterung der A.chr.a.; ▨ Verbreiterung von Ixodes ricinus.

geführt. Dabei ergab sich bei der vorwiegenden Landbevölkerung eine Häufigkeit von annähernd 50%. Von besonderem Interesse dürfte es sein, daß wir gerade von Eheleuten nicht allzu selten erfuhren, daß die Frauen offenbar in stärkerem Maße von Zecken befallen werden als die Männer. Man könnte den Grund vielleicht in der abgeschlosseneren Kleidung der Männer suchen oder es sind dafür andere uns unbekannte Gründe maßgeblich. Es könnte aber hierin mit eine Ursache für das häufigere Auftreten der A.chr.a. bei Frauen zu suchen sein.

D. Geographische Verbreitung von Ixodes ricinus und Akrodermatitis chronica atrophicans.

Für die Frage der eventuellen Übertragung der A.chr.a. durch Ixodes ricinus ist ein Vergleich der Verbreitung dieser Zeckenart mit der Verbreitung der A.chr.a. besonders aufschlußreich (Abb. 14):

Vorkommen von Ixodes ricinus (nach Nuttall)		*Vorkommen von A.chr.a.*	
Europa	+	Europa (vorwiegend Zentral-, Ost- und Nordeuropa)	+
Afrika nur in Algerien und Tunis	+	Afrika	∅
sonst	∅		
Asien Transkaukasien	+	Asien Transkaukasien	+
Japan	+	Japan	+
Arabien	+	Arabien	?
Australien	∅	Australien	∅
Amerika Nordamerika (USA, Canada)	+	Amerika Nordamerika	+
Südamerika	∅	Südamerika (nur vereinz. Einwanderer)	∅

Soweit Literaturangaben über A.chr.a. vorliegen, fällt eine Übereinstimmung ihres Vorkommens gleichzeitig mit der Verbreitung von Ixodes ricinus auf: Vorkommen beider in Europa, in Nordamerika, im Fernen Osten (Japan) und Fehlen von Ixodes ricinus und der A.chr.a. in Südamerika, Australien und Afrika.

E. Beziehungen der Akrodermatitis chronica atrophicans zum Erythema chronicum migrans und Lymphocytom.

Außer der A.chr.a., deren Übertragungsmodus noch nicht gesichert ist, kennen wir aber 2 andere Dermatosen, bei denen Zecken ursächlich eine Rolle spielen können. Das E.chr.m. wurde schon erwähnt. Histologisch und klinisch unterscheidet sich dieses von der A.chr.a. In therapeutischer Hinsicht sprechen aber beide Krankheiten gut auf Penicillin an. Bei der zweiten Dermatose, bei der Zeckenstiche ätiologisch zu mindesten für einen Teil der Fälle eine Rolle spielen, handelt es sich um das sogenannte *Lymphocytom*. Allen hat 1948 an Hand histologischer Untersuchungen von Zeckenstichen darauf hingewiesen. Bei einem Teil derselben fanden sich die feingeweblichen Bilder eines Lymphocytoms. Auch fehlt es nicht an kasuistischen Mitteilungen über die Entstehung von Lymphocytomen nach dem Stich von Ixodes ricinus (Miescher, Schuermann u. a.). Die Lymphocytome sind häufig an den Ohrläppchen, an den Mamillen oder am Scrotum lokalisiert. Bevorzugt befallen werden Frauen und Kinder. Bäfverstedt hat 1943 diese Lymphocytome mit anderen ähnlichen Krankheitsbildern — einer disseminierten miliaren Form, die vorwiegend in der Gesichtshaut bei Frauen anzutreffen ist und weiterhin mit den ausgedehnten tumorartigen Formen, die früher als Sarcomatosis Spiegler-Fendt bezeichnet wurden — unter dem Namen Lymphadenosis cutis benigna zusammenfassen versucht. Wieweit gerade die letztgenannten tumorartigen Bilder zu den Lymphocytomen zu rechnen sind, ist heute noch strittig. Außer den oben erwähnten umschriebenen knotigen Lymphocytomen, deren

Zeckenanamnese weitgehend oder zumindesten für einen großen Teil bekannt ist, gibt es *Lymphocytome im Bereich der A.chr.a.* Solche Fälle sind von Matras und auch von Bäfverstedt beschrieben worden. Wir verfügen gleichfalls über derartige Beobachtungen. Auf Grund gewisser histologischer Gemeinsamkeiten zwischen den Lymphocytomen und der im infiltrativen Stadium der A. chr.a. vorhandenen lympho-plasmacellulären Infiltration muß auf Beziehungen zwischen diesen beiden geschlossen werden. Da das Lymphocytom durch Penicillin zur Abheilung gebracht werden kann, liegt es nahe, einen infektiösen Prozeß anzunehmen. Wenn das infektiöse Agens bei den auf unveränderter Haut entstehenden Lymphocytomen durch Zecken übertragen werden kann, ist die Herkunft desselben bei jenen in der atrophischen Haut einer A.chr.a. auf dem gleichen Wege denkbar. Daraus ließe sich aber die Vermutung ableiten, daß auch die A.chr.a. durch Zecken übertragen werden könnte.

Im Gegensatz zu dem häufigen Zeckenbefall gerade bei der Landbevölkerung stellt die A.chr.a. nicht eine entsprechend häufige Krankheit dar. Dies gilt noch mehr für das E.chr.m., dessen mögliche Übertragung durch Ixodes ricinus gesichert ist und weiterhin auch für das Lymphocytom. Man muß annehmen, daß entweder ein geringer Prozentsatz von Zecken jeweils nur verseucht ist oder daß doch besondere dispositionelle Momente bei dem betreffenden Kranken die entscheidende Rolle für das Manifestwerden der Krankheit darstellen. Dabei wäre durchaus an besondere periphere Durchblutungsverhältnisse zu denken, wobei eventuell endokrine oder vegetativ-nervöse Störungen, die immer wieder in ätiologischer Hinsicht für die A.chr.a. angeschuldigt wurden, von Bedeutung sein könnten. Es sei hier nur an die Bedeutung peripherer Durchblutungsstörungen, z. B. für das Angehen des Warzenvirus erinnert. Es ist durchaus anzunehmen, daß bestimmte Durchblutungsverhältnisse Vorbedingung für das Angehen des Erregers der A.chr.a. darstellen. Immerhin sprechen wesentliche Punkte, die im einzelnen ausgeführt wurden, in hohem Maße für ein infektiöses Geschehen: Der meist einseitige Beginn der Krankheit, die lymphogene und hämatogene Ausbreitung, die Lymphknotenmitbeteiligung in den Abflußgebieten der einzelnen Hautherde, die reaktiven Knochenmarksveränderungen und die Serumeiweißveränderungen, die einem entzündlichen, chronischen Vorgang entsprechen, weiterhin die gute Beeinflußbarkeit durch Penicillin, Aureomycin, Terramycin und Chloromycetin und schließlich die zeitlich und regional unterschiedliche Morbidität. Es spricht dafür aber auch die Beziehung zum Lymphocytom, dessen Erregerbedingtheit mindestens für einen Teil der Fälle sehr wahrscheinlich ist.

Trotzdem ist die Infektionstheorie letztlich noch nicht gesichert. Der Erreger ist bisher unbekannt, Tierversuche haben bisher noch keinen

schlüssigen Beweis geliefert. Unsere Ausführungen über den fraglichen Übertragungsmodus können sich verständlicherweise auch nur auf gewisse Vermutungen und Kombinationen stützen. Sie sollen auch keine Behauptung darstellen, sondern nur das zum Ausdruck bringen, was auf Grund des bekannten um die A.chr.a. an gewissen — aber noch zu beweisenden — Rückschlüssen möglich ist.

Während wir hinsichtlich des Übertragungsmodus auf Vermutungen angewiesen sind, dürfte aber die Frage, ob es sich bei der A.chr.a. um eine Krankheit auf endokrin-vegetativer Grundlage oder um einen infektiös-entzündlichen Prozeß handelt, nach bisheriger Kenntnis entschieden zugunsten des letzteren zu beantworten sein. Unsere eigenen Untersuchungen über die Mitbeteiligung der hautnahen Lymphknoten und des Knochenmarkes am Krankheitsgeschehen, weiterhin der Charakter der Serumeiweißveränderungen, in deren Gefolge es zu einer ziemlich regelmäßig anzutreffenden Beschleunigung der BSR kommt, lassen sich gut in die auch von therapeutischen Gesichtspunkten gestützte Auffassung eines *infektiösen Prozesses* einfügen.

Zusammenfassung.

Den Untersuchungen in dieser Arbeit liegen die Beobachtungen an 234 Kranken mit Akrodermatitis chronica atrophicans (A.chr.a.) in einer Zeit von über 5 Jahren zugrunde. Es wird zunächst auf die Frage der *osteoporotischen Knochen- und arthrotischen Gelenkveränderungen* mit fraglicher pathogenetischer Beziehung zur A.chr.a. eingegangen. In dem diesbezüglich röntgenologisch durchuntersuchten Krankengut konnten weder atrophische Prozesse an den Knochen im Bereich der befallenen Extremitäten noch die erwähnten Gelenkveränderungen festgestellt werden, die sich mit annähernder Wahrscheinlichkeit mit dem Krankheitsgeschehen der A.chr.a. in Beziehung bringen ließen. — Es werden dann die Beobachtungen von *regionalen Lymphadenitiden* mitgeteilt, die im Abflußgebiet entsprechender Hautveränderungen häufig anzutreffen sind und die bislang auffälligerweise nicht beachtet wurden. Die histologische Untersuchung von 15 solcher Lymphknoten ergab neben sogenanntem Sinuskatarrh eine plasmacelluläre Reticulumzellproliferation. Eine leukocytäre Reaktion fehlte stets. Die plasmacelluläre Entzündung läßt im Vergleich mit der auch im Corium entsprechender Hautveränderungen anzutreffenden gleichartigen Entzündungsform an pathogenetische Zusammenhänge denken, d. h. an eine Zugehörigkeit der Lymphadenitiden zu dem spezifischen Krankheitsprozeß der A.chr.a. Eine Mitbeteiligung des übrigen lymphatischen Apparates konnte nicht nachgewiesen werden. Die röntgenologische Kontrolle der *Hiluslymphknoten* bei 34 Kranken zeigte keinen pathologischen Befund. An Milz und Leber konnten sichere klinische Veränderungen bei dem eigenen Krankengut nicht nachgewiesen werden.

Im *Sternalmark* von 52 Kranken mit A.chr.a. wurde 31mal eine auffällige plasmacelluläre, gelegentlich auch lymphoidzellige Reticulumzellproliferation, 26mal eine Eosinophilie und bei 11 reichlich Gewebsmastzellen festgestellt.

Vergleichende Untersuchungen zeigten, daß *mit der Zunahme der BSR eine progrediente Vermehrung der γ- aber auch der α_2-Globuline* (44 Fälle) *und eine solche des Plasmazellgehaltes in den Haut- und Lymphknotenherden sowie im Knochenmark* (52 Fälle) einhergeht. In entsprechender Weise wurden mit Änderung der Serumeiweißverhältnisse und mit Anstieg der BSR pathologische Werte der Reaktion nach Mancke-Sommer beobachtet und gelegentlich auch Verkürzung oder Verbreiterung des Weltmannschen Coagulationsbandes sowie positive Ausfälle der Cadmiumsulfat- oder Formolgelreaktion.

Die Lymphknoten- und Knochenmarksbefunde, die Serumeiweißverschiebungen und die davon abhängige erhöhte BSR zeigen, daß das Krankheitsgeschehen bei der A.chr.a. über das Hautorgan hinausgeht, daß es sich dabei um eine *Allgemeinkrankheit* mit bevorzugter Beteiligung des Hautorganes handelt.

Im weiteren werden Alters- und Geschlechtsverteilung, Berufsstatistik und die unterschiedliche *geographische Verbreitung* der A.chr.a. (bevorzugt sind befallen Mittel-, Nord- und Osteuropa) besprochen und auch auf die offenbar *zeitlich unterschiedliche Morbidität* hingewiesen.

Im Anschluß an die Besprechung der Therapie mit den verschiedenen Antibiotica werden die klinischen und zum Teil auch histologischen *Nachuntersuchungen* von 25 Kranken nach 2 Monaten bis nach $4\frac{1}{2}$ Jahren mitgeteilt: Es kam fast durchweg zu einer günstigen Beeinflussung der entzündlichen Veränderungen, des weiteren zum Teil auch jener des reparativen Stadiums: Die fibroiden Knoten bildeten sich verhältnismäßig rasch zurück, weniger rasch und meist unvollständig die dermatosklerotischen Platten. Histologisch konnte die Rückbildung der Entzündungsvorgänge nachgewiesen werden. Als Restzustand bleiben von diesen nur geringe circumvasale, meist nur lymphocytäre Zellansammlungen. Die plasmacellulären Reaktionen im Knochenmark klingen, wie Nachuntersuchungen an 9 Kranken zeigten, ebenfalls allmählich ab. Gleichzeitig kommt es auch langsam, eventuell aber erst nach Jahren, zu einer Normalisierung der BSR.

Im Rahmen der Besprechung von Ätiologie und Pathogenese wird eine unmittelbare Beziehung der A.chr.a. zu Kälteschäden abgelehnt. Vor allem die lokalisatorischen Unterschiede beider Krankheitsbilder sprechen gegen derartige Zusammenhänge. Für die Infektionstheorie der A.chr.a., die schon von Ehrmann (1925) aufgestellt wurde und im Hinblick auf die hervorragende und vor allem auch dauerhafte Wirksamkeit der verschiedenen Antibiotica in der Behandlung der A.chr.a.

neuerdings an Wahrscheinlichkeit gewinnt, werden die eigenen Untersuchungsergebnisse herangezogen: der meist einseitige Beginn (25% der Fälle des eigenen Krankengutes waren überhaupt unilateral lokalisiert), die regionalen Lymphadenitiden, die gut in den Rahmen der lymphogenen Ausbreitung des Entzündungsprozesses, worauf bereits Ehrmann hinwies, sich einfügen, die plasmacellulären Reaktionen im Knochenmark, elektrophoretisch die Serumeiweißverschiebungen im Sinne einer chronischen Entzündung, die eigenen Behandlungs- und Nachuntersuchungsergebnisse und die Feststellung der regionalen und zeitlichen Unterschiede der Morbidität. Dabei wird eine Deutung des Penicillineffektes bei der A.chr.a. als Ausdruck einer vagotonusfördernden Wirkung im Hinblick auf die guten Erfolge auch mit anderen Antibiotica und andererseits dem Fehlen einer dauerhaften Wirkung mit anderen den Vagotonus fördernden Mitteln als unwahrscheinlich angesehen.

Die Erregerfrage wird diskutiert. In eigenen Untersuchungen konnten Spirochäten oder ein Virus nicht nachgewiesen werden. Tierversuche verliefen bisher ebenfalls negativ. Die eigenartige Beobachtung häufig positiver serologischer Reaktionen auf Toxoplasmose (bis zu 75% der Fälle zeigten einen Titer des Sabin-Feldman-Testes von 1:64 bis 1:512) bei Fehlen klinischer Anzeichen einer Toxoplasmose spricht möglicherweise ebenfalls für einen infektiösen Prozeß.

Zur *Frage der Übertragung der A.chr.a.* wird eine solche gegebenenfalls durch den Holzbock, Ixodes ricinus, zur Diskussion gestellt. Hierfür spräche das gelegentliche gemeinsame Vorkommen von A.chr.a. und Lymphocytom und, wie eigene 2 Fälle zeigten, auch mit Erythema chronicum migrans, beides Krankheiten, die durch Ixodes ricinus übertragen werden können und die außerdem auf Penicillin abheilen. Gelegentlich finden sich bei diesen Krankheiten auch positive Serofarbtestreaktionen. Die eigenen Kranken mit A.chr.a. wiesen fast stets eine Zeckenanamnese auf, während der allgemeine Befall mit Zecken im mainfränkischen Gebiet bei der Landbevölkerung etwa 50% beträgt. Die geographische Verbreitung der A.chr.a. und des Ixodes ricinus zeigen eine bemerkenswerte Übereinstimmung. Der bevorzugte Befall der Landbevölkerung (von 234 Kranken stammten nur 11 aus Würzburg-Stadt), aber auch das Vorkommen bei mancher städtischen Bevölkerung, wie z. B. in Berlin, im Hinblick auf die vielbesuchte zeckenreiche Umgebung würde bei dem vermuteten Übertragungsmodus verständlich sein.

Grundsätzlich zeigen die mitgeteilten Untersuchungen, daß die A.chr.a. nicht allein organpathologisch, nur unter dem Gesichtswinkel der Hautveränderungen, gesehen werden darf. Es handelt sich um eine Allgemeinkrankheit, und zwar um eine Infektionskrankheit mit bevorzugter Beteiligung des Hautorgans.

Literatur.

Akima, P.: Zbl. Hautkrkh. **49**, 513 (1935). — Aljavdin, A.: Zbl. Hautkrkh. **23**, 383 (1927). — Allen, A. C.: Amer. J. Path. **24**, 367 (1948). — Anfimow, V., u. M. Mironenko: Zbl. Hautkrkh. **33**, 357 (1930). — Apitz, K.: Zit. nach Kabelitz, H. J. — Arndt, G.: Zbl. Hautkrkh. **9**, 369 (1924). — Audry, Ch.: Zit. nach Pautrier, L. M., u. A. Weill. — Babes, A.: Zbl. Hautkrkh. **56**, 12 (1937). — Bäfverstedt, B.: Acta dermato-vener. (Stockh.) **24**, 11 (1943); ref. nach Matras, A. — Bahr, G. F., H. Schuermann u. G. Grecelius: Hautarzt **3**, 513 (1951). — Bahr, G. F., u. K. H. Huhn: Arch. f. Dermat. **194**, 400 (1952). — Benjamowitsch, E., u. L. N. Maschkilleisson: Arch. f. Dermat. **154**, 611 (1928). — Acta dermato-vener. (Stockh.) **14**, 313 (1933). — Bernstein, E.: Zbl. Hautkrkh. **7**, 168 (1923). — Besezny, R.: Dermat. Wschr. **94**, 809 (1932). — Zbl. Hautkrkh. **40**, 453 (1932); **41**, 419 (1932); **48**, 602 (1934). — Bianchi, G. E.: Dermatologica (Basel) **100**, 270 (1950). — Blaich, W.: Dermat. Wschr. **119**, 507 (1947). — Z. Hautkrkh. **5**, 309 (1948). Arch. f. Dermat. **188**, 340, 348 (1949). — Münch. med. Wschr. **1950**, 271. — Blaich, W., u. U. Gerlach: Ärztl. Wschr. **1951**, 385, 421. — Arch. f. Dermat. **194**, 277 (1952). — Blatt, O.: Dermat. Wschr. **88**, 190 (1929). — Bohnstedt, R. M.: Arch. f. Dermat. **166**, 163 (1932). — v. Bonsdorff, B.: Zit. nach Rohr, K. — Brass, K.: Zit. nach Wuhrmann, F. — Bremy, P.: Die Gewebsmastzelle im menschlichen Knochenmark. Stuttgart: G. Thieme 1950. — Bronson, E. B.: Zit. nach Sweitzer, S. E., u. C. W. Laymon. — Brünauer, St. R.: Atrophien. In: Arzt, L., u. K. Zieler: Haut- und Geschlechtskrankheiten, S. 707. Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1935. — Bruck, C.: Zbl. Hautkrkh. **32**, 723 (1932). — Bruhns, C.: Zbl. Hautkrkh. **15**, 320 (1925); **18**, 825 (1926); **32**, 402 (1930). — Brun-Pedersen, M.: Zbl. Hautkrkh. **38**, 750 (1931). — Brunner, N.: Hautarzt **2**, 545 (1951). — Buchwald, A.: Arch. f. Dermat. **10**, 553 (1883). — Civatte, A.: Zit. nach Darier, J., A. Civatte u. A. Tzanck: Dermatologie, S. 372. Bern: Hans Huber 1949. — Danbolt, N.: Zbl. Hautkrkh. **62**, 118 (1939). — Dörffel, J.: Zbl. Hautkrkh. **30**, 295 (1929); **36**, 545 (1931). — Ducrey, C.: Zbl. Hautkrkh. **6**, 262 (1923). — Ehrmann, S., u. F. Falkenstein: Arch. f. Dermat. **149**, 142 (1925). — Elliot, G. T.: Zit. nach Sweitzer, S. E., u. C. W. Laymon. — Erel, N. O.: Zbl. Hautkrkh. **56**, 36 (1937). — Fadem, R. S.: Blood **1951**, 614. — Finger, E., u. M. Oppenheim: Die Hautatrophien. Wien 1910. — Flesch-Thebesius, M.: Chirurg **18**, 603 (1947). — Foelsche, W.: Med.-wissenschaftl. Ges. f. Dermat. und Venerol. im Lande Sachsen-Anhalt. Sitzung vom 28. 2. 1953. — Franke, H., u. H. G. Horst: Z. klin. Med. **149**, 255 (1952). — Freund, H.: Zbl. Hautkrkh. **32**, 530 (1930); **34**, 548 (1930); **38**, 569 (1931). — Gabriel, H.: Hautarzt **3**, 172 (1952). — Gans, O.: Histologie der Hautkrankheiten. Berlin: Springer 1925. — Gelbjerg-Hansen, G.: Zit. nach Hellerström, S. — Göhr, A.: Diss. Berlin 1935. — Götz, H.: Hautarzt **3**, 310 (1952). — Götz, H., u. E. Ludwig: Hautarzt **2**, 6 (1951). — Götz, H., K. Kehrer u. H. Müller: Arch. f. Dermat. **190**, 125 (1950). — Goldschlag, F.: Zbl. Hautkrkh. **41**, 432 (1932). — Gottron, H.: Med. Klin. **1937**, 404. — Zbl. Hautkrkh. **57**, 643 (1938); **58**, 243 (1938); **59**, 633 (1938); **61**, 7 (1939); **68**, 616 (1942). — Gougerot, H., et O. Eliascheff: Bull. Soc. franç. Dermat. **39**, 1200 (1932). — Gougerot, H., u. J. J. Meyer: Zbl. Hautkrkh. **76**, 93 (1951). — Gougerot, H., J. J. Meyer et Flechner: Bull. Soc. franç. Dermat. **58**, 386 (1952). — Grüneberg, Th.: Dermat. Wschr. **126**, 1041 (1952). — Gsell, O.: Zit. nach Rohr, K. — Hargreaves, A.: Dermatologica (Basel) **99**, 220 (1949). — Hasselmann, C. M.: Med. Klin. **1949**, 657. — Hauser, W.: Arch. f. Dermat. **195**, 164, 514 (1952). Südwestdtsch. Dermatologen-Vereinigung. Sitzung vom 25. Okt. 1952. Ref. Dermat. Wschr. **128**, 901 (1953). — Haxthausen, H.: Acta dermat.-vener. (Stockh.) **23**, 352 (1947). — v. Hebra, F.: Zit. nach Ehrmann, S.,

u. F. Falkenstein. — Heller, J.: Arch. f. Dermat. **54**, 126 (1900). — Hellerström, S.: Dermatologica (Basel) **97**, Suppl. 29 (1943). — Herxheimer, K., u. K. Hartmann: Arch. f. Dermat. **61**, 57 (1902). — Herxheimer, K., u. W. Schmidt: Arch. f. Dermat. **105**, 145 (1911). — Hövelborn, M.: Arch. f. Dermat. **164**, 349 (1931). — Hofmann, H.: Klin. Wschr. **1925**, 478. — Acta dermato-vener. (Stockh.) **6**, 423 (1925). — Holz, H., u. H. Lohel: Z. Hautkrkh. **1948 I**, 205. — Huber, A.: Arch. f. Dermat. **52**, 71 (1900). — Hufschmitt, G.: Bull. Soc. franç. Dermat. **35**, 95 (1928). — Jadassohn, J.: Arch. of Dermat. **21**, 667 (1930). — Jessner, M.: Arch. f. Dermat. **134**, 478 (1921); **139**, 294 (1922). — Dermat. Wschr. **79**, 1169 (1929). — Zbl. Hautkrkh. **2**, 423 (1921); **6**, 226 (1923); **14**, 161 (1924). — Jessner, M., u. A. Löwenstamm: Dermat. Wschr. **79**, 1169 (1929). — Jordan, A.: Zbl. Hautkrkh. **34**, 312 (1930). — Jordan, A., u. E. Romeikowa: Dermat. Z. **39**, 193 (1923). — Kabelitz, H. J.: Acta haematol. (Basel) **5**, 232 (1951). — Kaposi, M.: Zit. nach Brünauer, St. — Karrenberg, C. L.: Dermat. Z. **59**, 166 (1930). — Kauczyński: Zbl. Hautkrkh. **23**, 628 (1927); **33**, 150 (1930); **49**, 3 (1935). — Kaufmann, F.: Dermat. Wschr. **64**, 529 (1917). — Kirishuma, M.: Zbl. Hautkrkh. **63**, 585 (1940). — Klein: Zbl. Hautkrkh. **16**, 21 (1925). — Klövekorn: Zbl. Hautkrkh. **39**, 26 (1932). — Kogoj, F.: Zbl. Hautkrkh. **16**, 778 (1925); **43**, 262 (1933). — Koskimies, A.: Dermat. Wschr. **128**, 922 (1953). — Koskimies, A., R. Pätiälä u. M. Tuomioja: Zbl. Hautkrkh. **73**, 194 (1949). — Kreibich, C.: Klin. Wschr. **1923**, 337. — Kuhn, E.: Klin. Wschr. **1952**, 1100. — Kwiatowski, A. L.: Zbl. Hautkrkh. **42**, 169 (1932); **45**, 24, 557 (1933); **60**, 602 (1938). — Kylin: Zit. nach Wuhrmann, F. — Kyrle, J.: Vorlesungen über Histo-Biologie der menschlichen Haut und ihrer Erkrankungen. Wien und Berlin: Springer 1925. — Ledermann, R.: Zbl. Hautkrkh. **5**, 277 (1922). — Leibkind, M.: Zbl. Hautkrkh. **35**, 607 (1931). — Leriche, R., et R. Fontaine: Bull. Soc. franç. Dermat. **36**, 803 (1929). — v. Leszczyński, R.: Zbl. Hautkrkh. **17**, 501 (1925); **60**, 602 (1938). — Löhe, H., u. H. Teller: Dermat. Wschr. **119**, 645 (1947/48). — Löwenfeld, W.: Zbl. Hautkrkh. **12**, 240 (1924). — Lohel, H.: Z. Hautkrkh. **8**, 96 (1950); **9**, 246 (1950). — Dtsch. Gesundheitswesen **6**, 984 (1951). — Lopez, B., u. R. Morales: Zbl. Hautkrkh. **77**, 234 (1951/52). — Malmros, H., u. G. Blix: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **170**, 280 (1946), zit. nach Wuhrmann, F. — Marchionini, A., u. H. Götz: Penicillinbehandlung der Hautkrkh. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1950. — Markoff, N.: Zit. nach Rohr, K. — Matras, A.: Wien. klin. Wschr. **1949**, Nr. 50/51; **1953**, 419. — Meirowsky, E.: Dermat. Z. **32**, 246 (1921). — Miescher, G.: Arch. f. Dermat. **189**, 42 (1949). — Schweiz. med. Wschr. **1949**, 1249. — Dermatologica (Basel) **98**, 59 (1949). — Miescher, G., u. C. Böhm: Schweiz. med. Wschr. **1947**, 821. — Mohr, W.: Toxoplasmose. In: Handbuch d. Inneren Med. I/2, S. 730. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952. — Moncorps, C.: Dermat. Z. **48**, 285 (1926). — Montgomery, H., and R. R. Sullivan: Arch. of Dermat. **1945**, 32. — Mühlpfordt, H.: Zit. nach Mohr, W. — Naegeli, O.: Zbl. Hautkrkh. **39**, 140 (1932). — v. Neumann, J.: Arch. of Dermat. **44**, 1 (1898). — Nobl, G.: Dermat. Zbl. **23**, 142 (1920). — Zbl. Hautkrkh. **11**, 288 (1920); **13**, 37 (1924); **47**, 545 (1934). — Wien. klin. Wschr. **1932**, 783. — Nordenson, N. G.: Zit. nach Rohr, K. — Nuttal, G. H., and C. Warburton: Ticks. A. Monograph of the Ixodoidea. Cambridge: At. the University Press 1911. — Oppenheim, M.: Arch. f. Dermat. **81**, 127 (1906); **102**, 163 (1910). — Dermat. Zbl. **16**, 81 (1913). — Atrophien. In: Jadassohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, VIII/2, S. 500. Berlin: Springer 1931. — Ostrowski, St.: Zbl. Hautkrkh. **33**, 357 (1930). — Pautrier, L. M.: Bull. Soc. franç. Dermat. **35**, 138 (1928); **40**, 192 (1933). — Pautrier, L. M., et A. Diss: Bull. Soc. franç. Dermat. **33**, 307 (1926); **36**, 785 (1929). — Pautrier, L. M., et O. Eliascheff: Ann. de Dermat. **2**, 241 (1921). —

Pautrier, L. M., et A. Sloimovici: Bull. Soc. franç. Dermat. **35**, 87 (1928). — Pautrier, L. M., et G. Weill: Bull. Soc. franç. Dermat. **40**, 1102 (1933). — Pautrier, L. M., et. F. Woringer: Bull. Soc. franç. Dermat. **45**, 1315 (1938). — Pastinski, St.: Zbl. Hautkrkh. **57**, 86 (1938); **69**, 500 (1943). — Petges, G.: Zit. nach Montgomery, H., and R. R. Sullivan. — Piantoni, C., u. A. Ferraris: Zbl. Hautkrkh. **61**, 483 (1939). — Pick, F. J.: Arch. f. Dermat. (Ergänzungsband) **1900**, 913. — Piekarski, G.: Zit. nach Mohr, W. — Piermini, L. E., u. T. Nottebohm: Zbl. Hautkrkh. **53**, 620 (1936). — Pirilä, V.: Acta dermato-vener. (Stockh.) **31**, 576 (1951). — Pospelow, W. A.: Ann. de Dermat. **7**, 505 (1886). — Resjek: Zit. nach Ehrmann, S., u. F. Falkenstein. — Rille, J. H.: Arch. f. Dermat. **45**, 423 (1898). — Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: G. Thieme 1949. — Rusch, P.: Arch. f. Dermat. **81**, 6 (1906). — Sabrazès, J.: Zit. nach Rohr, K. — Sälde, H.: Zit. nach Hellerström, S. — Schirduan, M.: Arch. f. Dermat. **192**, 256 (1950). — Med. Klin. **1950**, 795. — Schlockermann, F. W.: Diss. Frankfurt 1954. — Schuermann, H.: Dermat. Wschr. **128**, 901 (1953). — Seela, E.: Diss. Halle 1944. Ref. bei Grüneberg, Th. — Sellei, J.: Dermat. Wschr. **94**, 586 (1932). — Seyfert, H. H.: Zbl. Hautkrkh. **50**, 48 (1935). — Singer, O.: Arch. f. Dermat. **136**, 198 (1921). — Steffens, H.: Zbl. Hautkrkh. **37**, 313 (1931). — Strandberg, J.: Zit. nach Thyresson, N. — Stümpke, W.: Zbl. Hautkrkh. **43**, 610 (1933). — Suzberger, M. B.: Zbl. Hautkrkh. **35**, 97 (1931). — Sutton, R. L., u. J. P. Kanoky: Zit. nach Sweitzer, S. E., u. C. W. Laymon. — Svartz, N.: Zit. nach Thyresson, N. — Sweitzer, S. E., and C. W. Laymon: Arch. of Dermat. **31**, 196 (1935). — Teller, H.: Dermat. Wschr. **122**, 791 (1950). — Thyresson, N.: Acta dermato-vener. (Stockh.) **29**, 572 (1949). — Touraine, A.: Bull. Soc. franç. Dermat. **57**, 304 (1950). — Touton, K.: Dtsch. med. Wschr. **1887**, 6. — Tuschinsky, M. D., u. B. N. Kotlarenko: Zit. nach Rohr, K. — Tzanck, A., E. Sidy et M. Hincky: Bull. Soc. franç. Dermat. **57**, 342 (1950). — Unna, P. G.: Zit. nach Rusch, P. — Unna, P., jr., u. E. Delbanco: Dermat. Wschr. **82**, 505 (1926). — Vakanoff, B.: Zbl. Hautkrkh. **60**, 292 (1938). — Vogt, H.: Zit. nach Kabelitz, H. J. — Westphal, A.: Zit. nach Mohr, W. — Wise, F.: Arch. of Dermat. **15**, 230 (1926); **30**, 877 (1934); **44**, 97 (1941). — Wollheim, E.: Münch. med. Wschr. **1952**, 193. — Wuhrmann, P.: Klinische Bedeutung der Plasmaproteine. In: Wuhrmann, P., u. Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. S. 143. Basel: Benno Schwabe 1947. — Wuhrmann, P., u. Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel: Benno Schwabe 1947. — Zach, J.: Diss. Würzburg 1952. — Zinsser, F.: Zit. bei Brünauer, St. R. — Arch. f. Dermat. **28**, 345 (1894).

Priv.-Doz. Dr. W. Hauser, Würzburg, Univ.-Hautklinik.